

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„MR-Morphometrie und subklinischer Neurotizismus“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-  
Universität Marburg vorgelegt von

David Andreas Wilhelms aus Eichstätt

Marburg 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 19.05.2021

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Igor Nenadić

1. Korreferentin: Prof. Dr. Ursula Pauli-Pott

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einleitung .....	9
1.1 Persönlichkeitspsychologische Grundlagen .....	9
1.2 Persönlichkeitskonstrukte bei nicht klinischen Populationen.....	11
1.3 Klinische Bezüge der Persönlichkeitskonstrukte im FFM .....	15
1.4 Biologische Korrelate .....	17
1.5 Bildgebungsbefunde.....	20
1.6 Hypothesen .....	24
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Datenakquisition .....	26
MRT-Einstellungen.....	27
Erfassung von Neurotizismus.....	27
2.2 Probanden: Teilkohorte, Gesamtkohorte .....	27
2.3 MRT-Bildgebung.....	32
2.3.1 Diffusionsbildgebung und statistische Analyse.....	33
DTI.....	33
Tract based spatial statistics .....	37
2.3.2 T1-Morphometrie und statistische Analyse .....	43
Kortikales Volumen .....	46
Kortikale Dicke .....	46
Gyrifizierung.....	47
3 Ergebnisse .....	48
3.1 Ergebnisse Teilkohorte (DTI) .....	48
3.2 Ergebnisse Gesamtkohorte (T1-Morphometrie) .....	53
4 Diskussion.....	56
4.1 Neurotizismus und weiße Substanz .....	56
4.2 Neurotizismus und graue Substanz .....	64

4.3 Schlussfolgerung .....	69
4.4 Limitationen .....	70
4.4.1 Bildgebungsanalyse.....	70
4.4.2 Fünf-Faktoren-Modell (FFM) / NEOFFI.....	72
5 Zusammenfassung .....	74
6 Literaturverzeichnis .....	78
7 Anhang.....	99

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>AD</b>	axial diffusivity
<b>ATR</b>	anterior thalamic radiation
<b>BA</b>	Brodmann-Areal
<b>BD</b>	Bipolar Disorder
<b>BDNF</b>	brain derived neurotrophic factor
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CAT</b>	Computational anatomy toolbox
<b>CCG</b>	cingulum cingulate gyrus
<b>CSF</b>	cerebrospinal fluid
<b>d. h.</b>	das heißt
<b>DSM</b>	diagnostic and statistical manual of mental disorders
<b>DTI</b>	diffusion tensor imaging
<b>FA</b>	fraktionale Anisotropie
<b>FDR</b>	false discovery rate
<b>FFM</b>	Fünf-Faktoren-Modell
<b>fMRT</b>	funktionelles MRT
<b>FSL</b>	FMRI software library
<b>FWE</b>	familij-wise error
<b>FWHM</b>	full width at half maximum

<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>GLM</b>	general linear model
<b>GM</b>	gray matter
<b>GWAS</b>	genomweite Assoziationsstudie
<b>HPA</b>	hypothalamus-pituitary-adrenal
<b>IBM</b>	international business machines corporation
<b>IFOF</b>	inferior frontooccipital fasciculus
<b>ILF</b>	inferior longitudinal fasciculus
<b>IQ</b>	Intelligenzquotient
<b>MD</b>	mean diffusivity
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N</b>	Neurotizismus
<b>OFC</b>	orbitofrontal cortex
<b>PBT</b>	projection-based-thickness
<b>PFC</b>	prefrontal cortex
<b>RD</b>	radial diffusivity
<b>ROI</b>	region of interest
<b>s.</b>	siehe
<b>Sign.</b>	Significance
<b>sog.</b>	sogenannt
<b>SPM</b>	statistical parametric mapping

<b>TBSS</b>	tract based spatial statistics
<b>TCI</b>	temperament and character inventory
<b>TPQ</b>	tridimensional personality questionnaire
<b>TIV</b>	total intracranial volume
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>UF</b>	uncinate fasciculus
<b>VBM</b>	Voxel-basierte Morphometrie
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Q-Q-Plot Neurotizismus (Teilkohorte) .....	29
Abbildung 2: Q-Q-Plot Neurotizismus (Gesamtkohorte).....	30
Abbildung 3: Vom diffusions-gewichteten MRT-Bild zum Tensor.....	34
Abbildung 4: Der Diffusionstensor in isotroper und anisotroper Form .....	35
Abbildung 5: Formel zur Berechnung der FA .....	35
Abbildung 6: Übersicht über die verschiedenen DTI-Parameter.....	37
Abbildung 7: Interaktion zwischen N - FA und Geschlecht (Teilkohorte DTI) .....	41
Abbildung 8: Interaktion zwischen N - FA und Standort (Teilkohorte DTI) .....	42
Abbildung 9: Voxel-basierte Morphometrie (VBM) .....	45
Abbildung 10: Ergebnisse FA CCG_R .....	50
Abbildung 11: Ergebnisse FA IFOF_R / IFOF_L .....	51
Abbildung 12: Ergebnisse FA UF_R / UF_L .....	52
Abbildung 13: Ergebnisse kortikale Dicke rechte Hemisphäre.....	54
Abbildung 14: Kortikale Dicke und UF.....	68

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht Teilkohorte (DTI) bzw. Gesamtkohorte (T1-Morphometrie).....	28
Tabelle 2: Deskriptivstatistik Teilkohorte (DTI).....	31
Tabelle 3: Deskriptivstatistik Gesamtkohorte (T1-Morphometrie).....	32
Tabelle 4: Alter und FA der Probanden der Teilkohorte (DTI).....	39
Tabelle 5: Pro Trakt gemittelte FA- / RD und Neurotizismus.....	48
Tabelle 6: FWE-korrigiert signifikante Voxel-Cluster für FA.....	49
Tabelle 7: Ergebnisse kortikale Dicke rechte Hirnhemisphäre .....	54
Tabelle 8: FA und kortikale Dicke.....	55



## 1 Einleitung

Die vorliegende Studie widmet sich dem MRT-basierten, multimodalen Nachweis hirnstruktureller Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors bei Gesunden. In der Einleitung sollen zunächst, nicht zuletzt um diese Fragestellung in den Kontext der psychologischen Persönlichkeitstheorie einordnen zu können, Aspekte wie die allgemeine Vorstellung von Persönlichkeit, die verschiedenen Persönlichkeitskonstrukte bzw. -theorien, die biologischen Grundlagen sowie bisherige Bildgebungsbefunde zu Persönlichkeit (insbesondere zu Neurotizismus) kurz vorgestellt werden. Leitgedanke ist dabei die Annahme der Korrelation von Persönlichkeit und Hirnmorphologie. Die psychologische Persönlichkeitstheorie wird zugunsten der biologischen Aspekte nur kurz erläutert.

### 1.1 Persönlichkeitspsychologische Grundlagen

Die Aufgabe der modernen Persönlichkeitsforschung besteht im Wesentlichen darin, ein integratives Rahmenkonstrukt zu schaffen, welches in der Lage ist ein allgemeines Verständnis der gesamten menschlichen Persönlichkeit zu generieren (McAdams & Pals, 2006). Um diesem Anspruch gerecht werden zu können, postulierte McAdams (2006) folgende Prinzipien:

*Personality is conceived as (a) an individual's unique variation on the general evolutionary design for human nature, expressed as a developing pattern of (b) dispositional traits, (c) characteristic adaptations, and (d) self-defining life narratives, complexly and differentially situated (e) in culture and social context<sup>1</sup>. (S. 204)*

---

<sup>1</sup> Persönlichkeit ist konzipiert als (a) die einzigartige Variation eines Individuums im Sinne seiner evolutionär bedingten menschlichen Natur, hinsichtlich seiner veranlagten, sich entwickelnden (b) Persönlichkeitseigenschaften, seiner (c) charakteristischen Anpassungsprozesse sowie (d) selbstdefinierenden Lebenserzählungen, wie sie komplex und unterschiedlich (e) in Kultur und sozialen Kontext eingebettet sind.

Diesen Prinzipien folgend kann die menschliche Persönlichkeit unter anderem unter Verwendung übergeordneter Kategorien, sog. *Traits*, beschrieben werden. Dabei ist mit dem Begriff des *Traits* eine grundsätzliche Veranlagung menschlicher Individuen gemeint, konkret „[...] relativ breite und zeitlich stabile Dispositionen zu bestimmten Verhaltensweisen, die konsistent in verschiedenen Situationen auftreten [...]“ (Amelang, M., Bartussek, D., Stemmler, G., Hagemann, 2006, S. 54). Die Erfassung einer solchen grundsätzlichen Prädisposition ermöglicht eine Vorhersage zukünftigen Verhaltens; sie ermöglicht also die systematische Beschreibung menschlichen Verhaltens jenseits unmittelbar erfassbarer Verhaltensweisen (Amelang et al. (2006), S. 54, 55).

Von den auch über längere Zeiträume konstanten *Traits* sind die eher situativen, sog. *States* abzugrenzen (Raymond, Steele, & Seriès, 2017). Sie dienen der unmittelbaren, situationsgebundenen Beschreibung von Stimmungen, Aktivierung oder Entspannung (Amelang et al. 2006, S. 61). Allerdings kann sich die Differenzierung zwischen *Trait* und *State* durchaus problematisch gestalten. So beobachteten Cooper und McConville (1990, zitiert nach Amelang (2006), S. 62), dass in der untersuchten Stichprobe intraindividuelle Stimmungsunterschiede der Probanden bzw. Probandinnen<sup>2</sup> einen wesentlichen Anteil der Varianz der Stimmungsschwankungen für den gesamten Beobachtungszeitraum aufklärten. Auch andere Autoren konnten Zusammenhänge dieser beiden Dimensionen aufzeigen, so konnte Leal (2017) einen Zusammenhang zwischen *Trait*- sowie *State*-Ängstlichkeit unterschiedlicher Ausprägung in zwischenmenschlichen Belastungssituationen nachweisen. Es ist also mit einer nicht unerheblichen Überlappung von *Trait* und *State* im Sinne eines teilweise fließenden Übergangs der beiden Beschreibungsdimensionen zu rechnen (Amelang et al., 2006, S. 62; Debbané & Barrantes-Vidal, 2015).

---

<sup>2</sup> Bei weiteren Nennungen des Begriffs „Probanden“ wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine vollständige Auflistung der verschiedenen Geschlechterformen verzichtet.

## 1.2 Persönlichkeitskonstrukte bei nicht klinischen Populationen

Einer der einflussreichsten Versuche, die menschliche Persönlichkeit zu beschreiben, ist die analytische Variablenreduktion mittels Faktorenanalyse<sup>3</sup>; sie ist Grundlage einiger *Trait*-basierter Persönlichkeitsmodelle (Amelang et al., 2006, S. 250; Wright, 2017). Dabei besteht das erklärte Ziel dieser Modelle darin, die vielen verschiedenen Facetten und Einzelheiten der menschlichen Persönlichkeit nicht nur voneinander zu unterscheiden, sondern auch die Abhängigkeiten und Beziehungen dieser als Persönlichkeitsfaktoren zusammengefassten Facetten bzw. Einzelheiten untereinander untersuchen zu können (Amelang et al., 2006, S. 250).

Als bedeutender Vertreter der faktorenbasierten Persönlichkeitsmodelle zur Analyse insbesondere nicht klinischer Populationen ist das Fünf-Faktoren-Modell (FFM), auch „big five“ zu nennen (Costa & McCrae, 1992; McCrae & Costa, 2008). Bei dieser Form der Beschreibung der menschlichen Persönlichkeit mittels der fünf Faktoren Offenheit (*openness*), Gewissenhaftigkeit (*conscientiousness*), Extraversion (*extraversion*), Verträglichkeit (*agreeableness*) und Neurotizismus (*neuroticism*) wurde ein lexikalischer Ansatz zugrunde gelegt (McCrae & Costa, 2008; Saucier & Goldberg, 2001). Neben Eysencks psychobiologischem, ebenfalls faktorenanalytischem Ansatz (1953) sind des Weiteren Cattells lexikalisch basierte Persönlichkeitstheorie mit 16 Persönlichkeitsfaktoren (1945) sowie Millons evolutionär begründete Persönlichkeitskonzepte (1984) zu nennen. Bei den lexikalischen Ansätzen gilt die Grundannahme, dass sich alle Eigenschaften der menschlichen Persönlichkeit entsprechend ihrer Wichtigkeit und Bedeutung in der Sprache bzw. im Wortschatz wiederfinden lassen (Amelang et al., 2006, S. 276; Saucier & Goldberg, 2001; Terracciano & McCrae, 2006). So werden, stark vereinfacht formuliert, alle Wörter, die der Beschreibung der menschlichen Persönlichkeit dienen, auf fünf konstante Faktoren reduziert (Costa & McCrae, 1992; McCrae & Costa, 2008). Dazu werden zunächst einfache Items vorformuliert, die möglichst in den angenommenen *Traits* bzw.

---

<sup>3</sup> Die theoretischen Grundzüge des Prinzips der Faktorenanalyse werden als bekannt vorausgesetzt. Es sei an dieser Stelle auf entsprechende Grundlagenliteratur verwiesen (Bortz & Schuster, 2010).

Faktoren enthalten sind und in großen Stichproben untersucht. Anschließend erfolgt mittels gezielter Faktorenanalyse die Auswahl der Items unter Berücksichtigung der besten konvergenten bzw. diskriminanten Validität zu den Traits (Costa & McCrae, 1992, S. 225).

Es soll an dieser Stelle kurz auf Aspekte wie die Validität bzw. Universalität des FFM, den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die fünf Persönlichkeitsfaktoren sowie die praktischen Einsatzgebiete der aus dem FFM hervorgegangenen Fragebögen eingegangen werden.

Das Fünf-Faktoren-Modell von Costa und McCrae besitzt ein hohes Maß an Universalität und Validität (Costa & McCrae, 1992), insbesondere eine Untersuchung der Ergebnisse des Fragenbogens nach Selbst- und Fremdevaluation zeigt eine hohe *Cross-Observer-Validität* ( $r > 0,4$ ) (Costa & McCrae, 1992). Auch sind kaum Korrelationen zwischen den einzelnen Faktoren im Sinne einer guten diskriminanten Validität zu beobachten (Amelang et al., 2006, S. 282), zudem zeigen die einzelnen Scores etwa des NEO-FFI bzw. des NEO-PI-R eine sehr hohe *Retest-Reliabilität* ( $r > 0,86$  bzw.  $r > 0,83$ ) (Costa & McCrae, 1992). Die Struktur des FFM konnte in unterschiedlichsten Stichproben in verschiedenen Kulturen repliziert werden (Costa & McCrae, 1992). Die fünf Faktoren sind abhängig von Alter und Geschlecht (Specht, Egloff, & Schmukle, 2011; Weiss et al., 2005). So finden sich z.B. ab einem Alter von 60 Jahren zunehmend geringere Ausprägungen von etwa Offenheit, Extraversion und Verträglichkeit (Specht et al., 2011). Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern u.a. stärker ausgeprägter Neurotizismus, aber auch stärker ausgeprägte Offenheit und Verträglichkeit beobachtet (Weiss et al., 2005). Das FFM findet in Form verschiedener Fragebögen (NEO-PI-R, NEO-FFI) praktische Anwendung in psychologischer Beratung, klinischer Psychologie, psychiatrischer Diagnose und Persönlichkeitsforschung (Amelang et al., 2006, 282). In der vorliegenden Studie kommt der NEO-FFI-Fragebogen (Form S) (Costa & McCrae, 1992), bei dem es sich um eine verkürzte Version des NEO-PI-R zur Selbstevaluation handelt, zur Anwendung. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich auf die Differenz zwischen der Theorie des FFM und dessen

praktischer Anwendung in Form verschiedener Fragebögen hingewiesen, also der Evaluation konkreter *Items*, welche die einzelnen Persönlichkeitsfaktoren abbilden sollen.

Das FFM besitzt in der Persönlichkeitsforschung eine dominierende, einzigartige Position; auch andere Persönlichkeitsmodelle können darauf zurückgeführt werden (Markon, Krueger, & Watson, 2005; O'Connor, 2002). So konnte eine signifikante Überschneidung der Faktoren des TCI (*temperament and character inventory*) (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993) mit denen des FFM festgestellt werden (De Fruyt, Van De Wiele, & Van Heeringen, 2000). Dem TCI liegt ein psychobiologischer Ansatz zugrunde. Er untergliedert sich in Temperament- und Charaktereigenschaften. Dazu zählen *novelty seeking* („nach Neuem suchend“), *harm avoidance* („Schadensvermeidung“), *reward dependence* („Belohnungsabhängigkeit“), *persistence* („Beharrlichkeit, Selbstwirksamkeit“), sowie die drei Charakterzüge *self-directedness* („Selbstbezogenheit“), *cooperativeness* („Kooperativität“) und *self-transcendence* („Erfahrung / Erleben spiritueller Ideen“) (Cloninger et al., 1993). Es besteht Grund zu der Annahme, dass die zuerst genannten vier Temperamenteigenschaften in Anteilen erblich sind und sich bereits zu einem frühen Lebenszeitpunkt manifestieren, wohingegen sich die drei Charaktereigenschaften *self-directedness*, *cooperativeness* und *self-transcendence* erst im Laufe des Erwachsenenalters festigen (Cloninger et al., 1993).

In der Entwicklung des TCI stützte sich Cloninger ursprünglich auf drei grundlegende „Systeme“, welche neuronale Prozesse im Hinblick auf äußere Reize wie Neuheit, Gefahr oder Belohnung widerspiegeln sollten: Das *Behavioral Activation System* („Verhaltensaktivierungssystem“), das *Behavioral Inhibition System* („Verhaltens-Inhibitions-System“) sowie das *Behavioral Maintenance System* („Verhaltens-Beibehaltungs-System“) (Amelang et al., 2006, S. 315–317). Cloninger nutzte zur Definition dieser drei Hirnsysteme unterschiedlichste Studien, darunter sowohl psychologische als auch genetische, pharmakologische und neuroanatomische. Aus der Zusammenschau dieser Untersuchungen entstanden die drei genetisch unabhängigen,

grundlegenden Persönlichkeitsfaktoren *novelty seeking*, *harm avoidance* und *reward dependence*, welche menschliche Reaktionen auf spezifische Reize beschreiben (Amelang et al., 2006, S. 315). In nachfolgenden Untersuchungen konnte ein vierter unabhängiger Faktor, *persistence*, isoliert werden (Cloninger, Przybeck, & Svrakic, 1991), um welchen der ursprüngliche, dreidimensionale Persönlichkeitsfragebogen (*tridimensional personality questionnaire*, TPQ) ergänzt wurde (Amelang et al., 2006, S. 322). Um eine weitere Anpassung des Modells an individuelle Charaktereigenschaften zu gewährleisten, erfolgte schließlich die Erweiterung des nun vierdimensionalen Modells um die drei Faktoren *self-directedness*, *cooperativeness* und *self-transcendence* (Cloninger et al., 1993).

Einen wichtigen Aspekt im Vergleich des FFM mit dem TCI stellt die bereits kurz erwähnte statistische Abhängigkeit der Faktoren der verschiedenen Persönlichkeitsmodelle untereinander dar – ein weiteres Indiz für die Universalität des FFM. So konnte ein stark positiver Zusammenhang zwischen Neurotizismus und *harm avoidance* beobachtet werden; Extraversion korrelierte negativ mit *harm avoidance*, allerdings positiv mit den Faktoren *reward dependence* sowie *novelty-seeking* (De Fruyt et al., 2000). Auch zwischen den übrigen Faktoren des FFM und *Traits* des TCI konnte De Fruyt (2000) signifikante Assoziationen nachweisen: *novelty seeking* und Gewissenhaftigkeit korrelierten negativ, *reward dependence* positiv mit den Faktoren Neurotizismus, Extraversion und Verträglichkeit. In wesentlichen Anteilen bildet also das FFM diejenigen Persönlichkeitsfaktoren, welche auch Cloningers TCI beschreibt, mit ab (De Fruyt et al., 2000).

Wenngleich das FFM anders als Cloningers psychobiologisch fundierter TCI lexikalischen Ursprungs ist (De Fruyt et al., 2000), zeigen neuere Studien eine Eignung des FFM für die Beschreibung sowohl biologischer als auch klinischer Zusammenhänge: Araujo (2016) beschreibt Hinweise für eine mögliche klinische Differenzierung zwischen Depression und bipolarer Störung bei jeweils vorliegender depressiver Episode mittels Anwendung des NEO-FFI. Darüber hinaus betonen Costa & McCrae (1992), dass bei ungewöhnlichen klinischen Verläufen von beispielsweise

Panikstörungen der Neurotizismus-Score der NEO-Fragebögen eine sensitivere Detektion eventueller Psychopathologien ermöglicht als herkömmliche Klassifikationsinstrumente, etwa der diagnostische und statistische Leitfaden psychischer Störungen (DSM) (Katon et al., 1995, zitiert nach Costa & McCrae, 1992, S. 236).

### 1.3 Klinische Bezüge der Persönlichkeitskonstrukte im FFM

Von den fünf Faktoren des FFM ist Neurotizismus sicherlich ein Faktor mit großer klinischer Bedeutung (Costa & McCrae, 1992), ihm wird eine Verbindung zu Psychopathologien im Allgemeinen zugeschrieben (Bagby et al., 1997; Hengartner, Tyrer, Ajdacic-Gross, Angst & Rössler, 2018; Ormel et al., 2013; Ueda et al., 2018). Costa und McCrae (1992) definieren die Spannweite an Charaktereigenschaften, die dieser *Trait* umfasst, mit der Formulierung „[...]chronically predisposed to emotional distress versus emotionally stable“<sup>4</sup> (Costa & McCrae, 1992, S. 226). Zwischen diesen beiden „Extremen“ von Neurotizismus liegt eine große Bandbreite an unterschiedlichen Ausprägungen von Persönlichkeitszügen wie Ängstlichkeit, Niedergeschlagenheit und Schüchternheit im Umgang mit anderen Personen. Oft sind Personen, welche höhere Werte im Neurotizismus-Score erreichen, schlechter in der Lage, Impulse, Wünsche oder auch Emotionen zu kontrollieren bzw. Stresssituationen zu meistern, auch die Frustrationstoleranz ist hier häufig beeinträchtigt (Costa & McCrae, 1992, 244).

Neurotizismus ist, insbesondere aufgrund seiner Eigenschaft als „Vulnerabilitätsmarker“ für psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen oder auch Angsterkrankungen (Barlow, Ellard, Sauer-Zavala, Bullis, & Carl, 2014; Costa & McCrae, 1992; Cuijpers, van Straten, & Donker, 2005; van der Veen et al., 2017), für klinische Fragestellungen von großem Interesse. Andere Autoren beschreiben diesen *Trait* in Verbindung mit sog. „life events“ (traumatischen Stresserfahrungen) als Risikomoderator bezüglich des Lebenszeitriskos an Depressionen zu erkranken

---

<sup>4</sup> „chronisch für emotionalen Stress prädispositioniert versus emotional stabil“

(Vinkers et al., 2014). Als ein solcher „Vulnerabilitätsmarker“ eignet sich der Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktor also zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos bislang Gesunder, welche über eine vergleichsweise höhere Ausprägung von Neurotizismus anfälliger für ebengenannte psychiatrischen Erkrankungen zu sein scheinen.

In der Erfassung von Persönlichkeitsveränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen spielen neben Neurotizismus auch die übrigen vier Faktoren eine Rolle (Bagby et al., 1997; Costa & McCrae, 1992). Die nun folgende Beschreibung der Assoziationen von Persönlichkeitsfaktoren des FFM mit psychiatrischen Erkrankungen konzentriert sich im Wesentlichen auf diejenigen Erkrankungen, welche sich gehäuft auch mit Neurotizismus in Verbindung bringen lassen.

So konnte interessanterweise neben höheren Neurotizismus-Scores stark ausgeprägte Offenheit bei Depression beobachtet werden (Wolfenstein & Trull, 1997, zitiert nach Costa & McCrae, 1992, S. 236-237). Mentale Empfindlichkeit, eine Facette dieses Persönlichkeitsfaktors, scheint dabei maßgeblich das Risiko an Depression zu erkranken zu determinieren (Costa & McCrae, 1992, S. 237).

Bagby (1997) verglich die Veränderungen der Ausprägung der fünf Faktoren bei Patienten mit remittierter bipolarer Störung, unipolarer Depression bzw. Schizophrenie mit Daten Gesunder: Unabhängig von der Diagnose erzielten die Patienten höhere Werte für Neurotizismus, wobei allerdings nicht entscheidend differenziert werden konnte, ob die erhöhten Neurotizismus-Scores Ausdruck einer verstärkten charakterlichen Prädisposition oder Folge bereits vorangegangener Krankheitsepisoden waren. Die Extraversions-Scores der Patienten mit bipolarer Störung unterschieden sich nicht von denen der Normativdaten, die beiden anderen Patientengruppen erzielten deutlich verminderte Werte für Extraversion. Erniedrigte Werte für Verträglichkeit erzielte lediglich die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie (Bagby et al., 1997).

Die Befunde dieser Studien zeigen die vielschichtige Verbindung von Persönlichkeit und psychiatrischer Erkrankung, lassen aber auch Schwierigkeiten bei der



Interpretation dieser Zusammenhänge erkennen: Ist eine bestimmte Konstellation von Persönlichkeitseigenschaften hinsichtlich des FFM Prädiposition oder Folge einer psychischen Erkrankung? (Bagby et al., 1997).

Nach der aktuellen Studienlage zu Persönlichkeitsfaktoren, die das Erkrankungsrisiko insbesondere für affektive Störungen (Depression, bipolare Störung, Angsterkrankungen) erhöhen, scheint Neurotizismus der Persönlichkeitsfaktor zu sein, der die stabilste Assoziation zu Psychopathologien aufweist, sowohl in der Analyse der Prädiposition Gesunder als auch in der Persönlichkeitsbeschreibung klinischer Stichproben (Bagby et al., 1997; Barnett et al., 2011; Costa & McCrae, 1992; Ormel et al., 2013). Aus diesem Grund wird sich die folgende Beschreibung biologischer Korrelate hauptsächlich auf diesen *Trait* fokussieren.

#### **1.4 Biologische Korrelate**

Das Kernanliegen der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis biologischer, konkret hirnmorphologischer Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors. Vor diesem Hintergrund soll der folgende Abschnitt eine Übersicht über bisher beschriebene biologische Korrelate eben dieses Persönlichkeitsfaktors geben.

Als wichtiges biologisches Korrelat des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors vermutete bereits Eysenck Strukturen des limbischen Systems im Sinne eines neuronalen „Aktivationsnetzwerks“ (Eysenck, 1967, zitiert nach Amelang et al., 2006, S. 301). Dieses sollte durch eine herabgesetzte Erregungsschwelle bei neurotischen Individuen gekennzeichnet sein und in der Folge bei Exposition gegenüber äußeren Stressoren eine frühzeitige emotionale und konsekutiv auch autonome Reaktion, wie etwa Schweißausbrüche, beschleunigten Pulsschlag bzw. Palpitationen, verursachen (Amelang et al., 2006, S. 301). Auch wenn in neurophysiologischen Untersuchungen der Nachweis dieser Neurotizismus-Theorie im Sinne einer messbaren, stereotypen Reaktion von neurotisch veranlagten Individuen auf äußere Reize misslang (Amelang et al., 2006, S. 301-302), konnte dennoch später durch verschiedene Studien eine gewisse Relevanz des limbischen Systems als neurobiologisches Korrelat des Neurotizismus-

Persönlichkeitsfaktors festgestellt werden. So beobachtete Frokjaer (2008) bei Gesunden in frontolimbischen Hirnarealen eine Assoziation zwischen erhöhtem Neurotizismus-Score und erhöhter Rezeptorbindung im serotoninergen Transmittersystem. Schon Cloninger (1987) maß dem Neurotransmitter Serotonin eine wesentliche Bedeutung bei der Definition seines Verhaltenshemmungssystems bzw. Ängstlichkeit definierender Persönlichkeitseigenschaften bei, hier dem Faktor *harm avoidance*. Dies ist zur Beschreibung der biologischen Grundlagen des Neurotizismus-Faktors insofern von Relevanz, als dass eine hohe Deckungsgleichheit zwischen den Faktoren Neurotizismus und *harm avoidance* vorausgesetzt werden kann (De Fruyt et al., 2000).

Ein weiterer Hinweis für beständige neurobiologische Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors im Serotonin-Stoffwechsel des limbischen Systems zeigt sich in den Ergebnissen neuerer genetischer Untersuchungen. Hariri (2002) konnte beispielsweise eine mögliche Verbindung zwischen genetischer Variation in der Expression des Serotonin-Transporters und funktioneller Aktivierung limbischer Strukturen wie der Amygdala bei erhöhter Ängstlichkeit bzw. Neurotizismus mittels fMRT zeigen.

Darüber hinaus konnten jenseits von Bildgebungsbefunden bereits einige Genloci identifiziert werden, welche mit erhöhten bis extremen Werten in den Neurotizismus-Scores der NEO-Fragebögen assoziiert sind (Amin et al., 2012). Beobachtungen, die einen Anstieg des familiären Risikos eine Psychose zu entwickeln mit gleichzeitig steigenden Neurotizismus-Scores in Verbindung bringen, deuten ebenfalls auf eine grundsätzlich genetische Fundierung des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors hin (Boyette et al., 2013). Was das konkrete Ausmaß der genetischen Determination der Persönlichkeitsfaktoren des FFM anbetrifft, so gehen manche Autoren von einem genetischen Anteil von bis zu zwei Dritteln aus (Kandler, Riemann, Spinath, & Angleitner, 2010). Auch in sog. genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) konnten bereits mehrere Genloci mit Neurotizismus in Verbindung gebracht werden (Okbay et al., 2016).

Aber nicht nur genetische, sondern auch epigenetische Einflussgrößen auf mit Neurotizismus assoziierten psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen konnten bereits nachgewiesen werden (Chen, Meng, Pei, Zheng, & Leng, 2017). Eine erhöhte Methylierung des Gens, welches den sog. *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) kodiert, ist mit erhöhtem Neurotizismus und damit mit erhöhtem Depressionsrisiko assoziiert (Shirata et al., 2018). Bei erhöhten Neurotizismus-Scores liegt also eine verminderte Expression von BDNF vor, da die Methylierung des entsprechenden Gens über sog. „*gene silencing*“ zu einer verminderten Expression eben dieses Faktors führt (Martinowich et al., 2003). BDNF spielt eine wichtige Rolle bei Prozessen wie der Regulation der Interaktion neuronaler Zellen, der synaptischen Plastizität und ist maßgeblich an Funktionen wie Gedächtnisbildung beteiligt (Egan et al., 2003).

Jenseits der Erforschung genetischer bzw. epigenetischer Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors zeigt sich auch eine Relevanz endokrinologischer Aspekte. Bei erhöhter Ausprägung von Neurotizismus ist in erster Linie eine Dysfunktion der HPA-Achse (*hypothalamus-pituitary-adrenal*) im Sinne erhöhter Cortisol-Ausschüttung von Bedeutung (Oswald et al., 2006; Zobel et al., 2004). Madsen (2012) konnte solch eine veränderte Reaktivität der HPA-Achse bei gleichzeitigem Vorliegen negativer emotionaler Traits (Neurotizismus) und einer asymmetrischen anatomischen Struktur der Haupttrakte des limbischen Systems, explizit des Cingulums, feststellen. Diese Beobachtung unterstreicht die Verflechtung der verschiedenen biologischen Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors untereinander: Es besteht offenbar eine Assoziation von Hirnstruktur, endokrinologischen Veränderungen und Persönlichkeit hinsichtlich einer Prädisposition für affektive Störungen.

In der Zusammenschau der soeben aufgelisteten Befunde zeigen sich vielfältige genetische, epigenetische sowie endokrinologische Einflüsse auf Strukturen des limbischen Systems, eines der wesentlichen neurobiologischen Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors. Zentraler Leitgedanke dieser Arbeit ist dabei die

morphologische Variation kortikaler bzw. subkortikaler Strukturen, u.a. des limbischen Systems, in Abhängigkeit von unterschiedlich stark ausgeprägtem Neurotizismus.

## 1.5 Bildgebungsbefunde

Den soeben erwähnten Erkenntnissen zufolge verspricht die MRT-basierte Bildgebungsanalyse neuronaler Strukturen weitere Evidenz bezüglich neurobiologischer Grundlagen des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors zu generieren. Es bestehen bereits zahlreiche Untersuchungen von Stichproben Gesunder unterschiedlicher Größe, sowohl der grauen als auch der weißen Hirnsubstanz (Mincic, 2015; Montag, Reuter, Jurkiewicz, Markett, & Panksepp, 2013).

Zunächst zur Analyse der weißen Hirnsubstanz: Diese war bisher insbesondere auf die Mikrostruktur der Faserbahnen bzw. Trakte fokussiert (Mincic, 2015). Unter Mikrostruktur versteht man hier u.a. Aspekte wie die Konnektivität<sup>5</sup> der Axone. Diese Eigenschaft der Mikrostruktur wird in der Diffusionsbildgebung (DTI: *diffusion tensor imaging*) mithilfe der fraktionalen Anisotropie (FA) untersucht, einem Maß für die gleichgerichtete Ausrichtung (Anisotropie) der Fasern bzw. Axone in der weißen Substanz (Feldman, Yeatman, Lee, Barde, & Gaman-Bean, 2010; Huisman, 2010).

Die Studien der vergangenen Jahre zu Neurotizismus-Korrelaten in der weißen Hirnsubstanz, speziell zu mikrostrukturellen Veränderungen, entbehren allerdings nicht einer gewissen Widersprüchlichkeit: Es herrscht weitestgehend ein Dissens in der Frage, ob Neurotizismus positiv (Madsen et al., 2012), nicht (Privado, Román, Saénz-Urturi, Burgaleta, & Colom, 2017; Rodriguez et al., 2019; Xu & Potenza, 2012) oder negativ (Bjørnebekk et al., 2013; McIntosh et al., 2013) mit der FA assoziiert ist. Einige Autoren entdeckten negative Assoziationen von FA und Neurotizismus speziell in den Assoziationstrakten frontotemporaler Hirnareale, beispielsweise im Fasciculus Uncinatus (Bjørnebekk et al., 2013; McIntosh et al., 2013). Außerdem korrelierte in Fasertrakten des limbischen Systems, etwa des Cingulums, die FA linkshemisphärisch

---

<sup>5</sup> Der Begriff „Konnektivität“ wird in dieser Arbeit grundsätzlich synonym für fraktionale Anisotropie (FA) genutzt. Davon abzugrenzen ist die tatsächliche anatomische Konnektivität, welche lediglich mithilfe postmortaler Untersuchungen festzustellen ist (Jones, Symms, Cercignani & Howard, 2005).

negativ bzw. rechtshemisphärisch positiv mit diesem Trait (Madsen et al., 2012). Darüber hinaus entdeckte Bjørnebekk (2013) weniger spezifisch lokalisierte, durchweg negative Assoziationen zwischen Neurotizismus und FA – es waren u. a. Assoziationstrakte zwischen frontalem, temporalem, occipitalem sowie parietalem Cortex betroffen (Bjørnebekk et al., 2013). Schließlich finden sich einige Studien, welche keinen Nachweis einer signifikanten Änderung der FA im Zusammenhang mit Neurotizismus erbringen konnten (Gurrera et al., 2007; Xu & Potenza, 2012). Da offensichtlich auch die mit Neurotizismus assoziierten Hirnregionen je nach Autor zum Teil erheblich voneinander abweichen, soll sich die hier vorliegende Arbeit, mehr noch als der grundlegenden Frage nach der Art des Zusammenhangs von subklinischem Neurotizismus und FA, den genauen hirnmorphologischen Lokalisationen dieser Neurotizismus-Korrelate widmen.

Ähnliche Befunde konnten bei der Untersuchung des von Cloninger beschriebenen Persönlichkeitsfaktors *harm avoidance* in einer großen Stichprobe Gesunder gezeigt werden (Westlye, Bjørnebekk, Grydeland, Fjell, & Walhovd, 2011): Es ergaben sich eine erniedrigte FA in frontotemporalen Trakten (Fasciculus longitudinalis superior bzw. inferior, Fasciculus Uncinatus, Cingulum), sowie eine erhöhte RD in cingulären, parahippocampalen Regionen sowie im Fasciculus frontooccipitalis inferior. Die ähnlichen neuroanatomischen Befunde können hier als ein weiteres Indiz dafür angesehen werden, dass zwischen dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus der NEO-Fragebögen und Cloningers *harm avoidance* ein hohes Maß an Konvergenzvalidität besteht.

Gemäß dem multimodalen Ansatz dieser Arbeit soll neben der FA ein weiterer, spezifischerer Parameter zur Charakterisierung möglicher, mit Neurotizismus assoziierter Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Substanz verwendet werden. Konkret erfolgt dies nun durch Erfassung der radialen Diffusivität (RD), einem indirekten Maß für die Myelinisierungsdicke der Axone. Eine erhöhte RD entspricht hier einer verminderten Myelinisierung (Feldman et al., 2010; Ranzenberger & Snyder, 2020). Passend zu den soeben zitierten Befunden für die FA fand Bjørnebekk (2013)

positive Assoziationen zwischen RD und Neurotizismus. Diese Konstellation von erniedrigter FA und erhöhter RD ist also mit dem Befund einer verminderten Konnektivität bzw. verminderten Myelinisierung der entsprechenden Trakte bei höheren Neurotizismus-Scores vereinbar.

Der Versuch eines Nachweises von Myelinisierungsveränderungen<sup>6</sup> bei subklinischem Neurotizismus wird in der vorliegenden Arbeit auch deshalb angestrebt, da einige Studien in verschiedenen Modalitäten zunehmende Hinweise für eine veränderte Myelinisierung der Axone bei Vorliegen affektiver Störungen (Rajkowska et al., 2015, 2018; Sacchet & Gotlib, 2017) in klinischen Stichproben erheben konnten. So beobachtete beispielsweise Rajkowska (2018) bei Depression Pathologien der Astrozyten in präfrontalen Regionen der weißen Hirnsubstanz. Auch wenn Rajkowska klinisch relevant Erkrankte untersuchte, so ist die grundlegende Idee dieser Studie schon bei gesunden, für u. a. Depression prädispositionierten Personen mögliche minimale Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz ausfindig zu machen.

Nun zu den Bildgebungsbefunden der grauen Substanz: Ein möglicher Ansatz zur Erklärung einer Analyse ebendieser hinsichtlich möglicher Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors liegt in der anatomischen Struktur des limbischen Systems begründet. So prägte bereits Eysenck die Vorstellung vom limbischen System als zentralem biologischem Korrelat des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors (Amelang et al., 2006, S. 301). Diese Vorstellung legt die Notwendigkeit einer Suche nach neurobiologischen Korrelaten dieses *Traits* in der grauen Hirnsubstanz vor dem Hintergrund nahe, als dass es sich beim limbischen System aus neuroanatomischer Sicht um eine Verbindung von subkortikalen mit kortikalen Hirnstrukturen handelt. Auch wenn eine exakte anatomische Definition des limbischen Systems noch nicht gelungen ist (Rajmohan & Mohandas, 2007), sind

---

<sup>6</sup> Der Begriff der „(veränderten) Myelinisierung“ wird in der vorliegenden Arbeit im Zusammenhang mit MRT-Bildgebungsbefunden stets synonym für (veränderte) radiale Diffusivität (RD) genutzt, davon abzugrenzen sind nachgewiesene pathologische Veränderungen der axonalen Myelinisierung. Die RD erlaubt hier über das Diffusionsverhalten von Wasser in definierten Räumen bzw. Voxeln indirekte Rückschlüsse auf die tatsächliche Myelinisierung, die RD korreliert also lediglich mit der Dicke bzw. dem Grad der Myelinisierung der Axone (s. 2.3.1 Diffusionsbildgebung, DTI).

jedoch gerade Regionen der grauen Hirnsubstanz wie beispielsweise der medial orbitofrontale Cortex sowie Teile des anterior temporalen bzw. präfrontalen Cortex als Bestandteil vorderer limbischer Netzwerke mit affektiven Störungen assoziiert (Strakowski, DelBello, & Adler, 2005). Im limbischen System sind demzufolge relevante Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors anzunehmen. Die Ausdehnung der Bildgebungsanalyse auf Gebiete der grauen Hirnsubstanz erscheint vor diesem Hintergrund notwendig.

Bei den bisherigen MRT-basierten Analysen der grauen Substanz besteht allerdings das Problem, dass – ähnlich den Untersuchungen zu mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz – viele verschiedene Hirnregionen mit Neurotizismus in Verbindung gebracht wurden. Der Fokus lag dabei vor allem auf Parametern wie der Dicke bzw. dem Volumen der grauen Substanz (Montag et al., 2013). So zeigten sich bereits negative Assoziationen von kortikaler Dicke im linken medial orbitofrontalen Cortex mit Neurotizismus (Wright et al., 2006). Ähnliche Ergebnisse erzielte Kapogiannis (2013): Er konnte im rechten orbitofrontalen Cortex (OFC) sowie im rechten dorsolateral präfrontalen Cortex (PFC) negativ mit Neurotizismus assoziierte Volumenveränderungen ausfindig machen. Darüber hinaus fand Wright (2007) im rechten superior bzw. inferior frontalen Cortex negative Korrelationen von kortikaler Dicke und Neurotizismus, allerdings positive im Bereich des rechten vorderen Temporallappens. Des Weiteren existieren auch Negativbefunde zur kortikalen Dicke bei gleichzeitig reduzierter kortikaler Faltung bzw. Gyrifizierung im linken dorsolateral präfrontalen Cortex (Schultz et al., 2017).

Andere Autoren konnten die neurobiologischen Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors nicht auf definierte Regionen eingrenzen. So ergaben sich u. a. negative Assoziationen von globalem Volumen der grauen Substanz und Neurotizismus (Liu et al., 2013). Diese Befunde sind teilweise konsistent mit den Befunden Gardinis (2009), welche zwischen *harm avoidance* und dem Volumen der grauen Substanz in mehreren weit verteilten Hirnregionen negative Assoziationen aufzeigen. Andere Autoren fanden im Zusammenhang mit Neurotizismus (Li et al., 2017; Taki et al., 2013)

bzw. *harm avoidance* (Kaasinen, Maguire, Kurki, Brück, & Rinne, 2005) keine signifikanten Veränderungen der Volumina der grauen Hirnsubstanz.

Weiterhin konnten positive Korrelationen von Neurotizismus und kortikaler Dicke in weit ausgedehnten Hirnarealen nachgewiesen werden (Riccelli, Toschi, Nigro, Terracciano, & Passamonti, 2017). Die Assoziation von kortikalem Volumen mit Neurotizismus war vor allem in temporalen Regionen hierbei negativ; ebenso negative Assoziationen zwischen dem lokalem Gyrifizierungs-Index, einem Maß für die Faltung des Cortex, und Neurotizismus fanden sich in vielen verschiedenen Hirnregionen.

Angesichts der aktuellen Studienlage muss es also Ziel der Analyse der grauen Substanz sein, den örtlichen Fokus bei der Suche nach Korrelaten dieses *Traits* weiter einzugrenzen, bzw. die bereits näher definierten Regionen (orbitofrontaler bzw. präfrontaler Cortex) in Ihrer Bedeutung als Korrelat des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors zu bestätigen. Um die oft nur in einzelnen Modalitäten untersuchten Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors hinsichtlich ihrer exakten Morphologie genauer differenzieren zu können, strebt diese Arbeit eine multimodale Analyse der grauen Substanz hinsichtlich kortikalem Volumen, kortikaler Dicke sowie Gyrifizierung, einem Maß für die Faltung des Cortex, an.

## **1.6 Hypothesen**

Nach den soeben vorgestellten Erkenntnissen zur aktuell eher heterogenen Studienlage empfiehlt sich also die Analyse einer möglichst großen Stichprobe von Gesunden hinsichtlich neurobiologischer Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors in vielen verschiedenen MRT-Bildgebungsmodalitäten. Es werden dazu die Anisotropie der Fasertrakte (FA), deren Myelinisierung (RD), das kortikale Volumen, die kortikale Dicke sowie die Gyrifizierung bzw. kortikale Faltung der grauen Hirnsubstanz anhand der beiden folgenden Hypothesen untersucht:

H1: Neurotizismus ist insbesondere in frontotemporalen Hirnarealen mit veränderter Mikrostruktur (d. h. mit veränderter Konnektivität, veränderter



Myelinisierung) der Fasertrakte (Fasciculus Uncinatus, u.a.) assoziiert (McIntosh et al., 2013; Bjørnebekk et al., 2013; Mincic, 2015).

H2: Neurotizismus ist in orbitofrontalen, präfrontalen sowie temporalen Hirnregionen mit verändertem kortikalem Volumen, veränderter kortikaler Dicke sowie mit veränderter Gyrfizierung assoziiert (Wright et al., 2006; Wright et al., 2007; Montag et al., 2013; Riccelli et al., 2017; Kapogiannis et al., 2013).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenakquisition

Alle in dieser Studie verwendeten Fragebögen und Probandenmessungen werden aus Datensätzen der Forschergruppe 2107, genauer der *Marburg / Münster Affective Disorder Cohort Study* (MACS), bezogen.

Die Studie untersucht mittels MRT-Bildgebung neurobiologische Korrelate von genetischen und umweltbezogenen Risikofaktoren affektiver Störungen, beispielsweise MDD (*major depressive disorder*) oder BD (*bipolar disorder*).

Alle in der MACS eingeschlossenen Probanden sind von westeuropäischer Herkunft und in einem Alter von 18 bis 65 Jahren. Darüber hinaus verfügen sie über einen verbalen IQ von > 80. Ferner bestehen keinerlei Kontraindikationen für eine Messung im MRT. Anamnestisch dürfen keine Hinweise auf strukturelle Hirnläsionen wie zum Beispiel Schädelhirntraumata, multiple Sklerose, Schlaganfall, Krampfanfall oder Demenz vorliegen. Zudem stellen Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie maligne onkologische Erkrankungen, aber auch eine komorbide Diagnose von Substanzabusus Ausschlusskriterien dar. Alle hier untersuchten Probanden weisen keine psychiatrische Achse-I-Störung auf, was im Rahmen eines klinischen Interviews nach DSM IV (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*) überprüft wurde.

Sämtliche Probanden haben eine Einverständniserklärung zur Erfassung und anonymisierten Auswertung ihrer Daten vor Beginn der MRT-Messung unterzeichnet. Ein positives Ethik-Votum zur Durchführung der Studie liegt vor<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> Im Rahmen des Antrags auf Annahme als Doktorand wurde dies bereits vorgelegt.

## MRT-Einstellungen

Die Diffusions- bzw. T1-gewichteten Aufnahmen in Marburg erfolgten unter Verwendung des Magnetresonanztomographen SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17 3 Tesla.

Bei den T1-Aufnahmen für die Analyse der grauen Substanz kam eine 3D MPRAGE-Sequenz (*FoV read* (erfasstes Sichtfeld) = 256 mm, 176 slices per slab, Voxel-size 1 mm x 1 mm x 1 mm, *TR* (Repetitionzeit) = 1900 ms, *TE* (Echozeit) = 2,26 ms, *TI* (Inversionszeit) = 900 ms, *flip angle* 9°), für die diffusionsgewichteten Aufnahmen eine 2D Diffusionssequenz (*FoV read* = 320 mm, Voxel-size 2,5 mm x 2,5 mm x 2,5 mm, *TR* = 7300 ms, *TE* = 90 ms, *b-value 1* = 0 s/mm<sup>2</sup>, *b-value 2* = 1000 s/mm<sup>2</sup>, interleaved) zum Einsatz.

## Erfassung von Neurotizismus

Von allen Probanden wurde zur Erfassung des jeweiligen Neurotizismus-Scores der NEO-FFI-Fragebogen in der deutschen Version (Borkenau & Ostendorf, 2008) zur Selbstevaluation ausgefüllt. Der NEO-FFI-Fragebogen besteht aus 60 *Items* (12 *Items* für jede Persönlichkeitseigenschaft), jede einzelne Frage wird mit einer fünfstufigen Likert-Skala (starke Ablehnung, Ablehnung, neutral, Zustimmung, starke Zustimmung) beantwortet. Anschließend erfolgt die Bildung von Summenscores für jede einzelne der fünf Persönlichkeitseigenschaften.

## 2.2 Probanden: Teilkohorte, Gesamtkohorte

Für 670 von den 680 Probanden der Stichprobe sind vollständige Datensätze sowie T1-gewichtete MRT-Aufnahmen vorhanden. Von 570 dieser Probanden existieren vollständige Datensätze der diffusionsgewichteten Aufnahmen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Ergebnisdarstellung erfolgt die Unterteilung der Stichprobe in eine Teilkohorte (n = 570, DTI) sowie eine Gesamtkohorte (n = 670, T1-Morphometrie).

Die Teilkohorte besteht aus 207 männlichen bzw. 363 weiblichen Probanden, die Gesamtkohorte aus 250 männlichen und 420 weiblichen Probanden.

In der Teilkohorte wurden 420 Probanden im Studienstandort Marburg bzw. 150 Probanden in Münster gemessen, in der Gesamtkohorte wurden 451 in Marburg, 219 Probanden in Münster gemessen. Die folgende Tabelle dient der Veranschaulichung der beiden Gruppen (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Übersicht Teilkohorte (DTI) bzw. Gesamtkohorte (T1-Morphometrie)

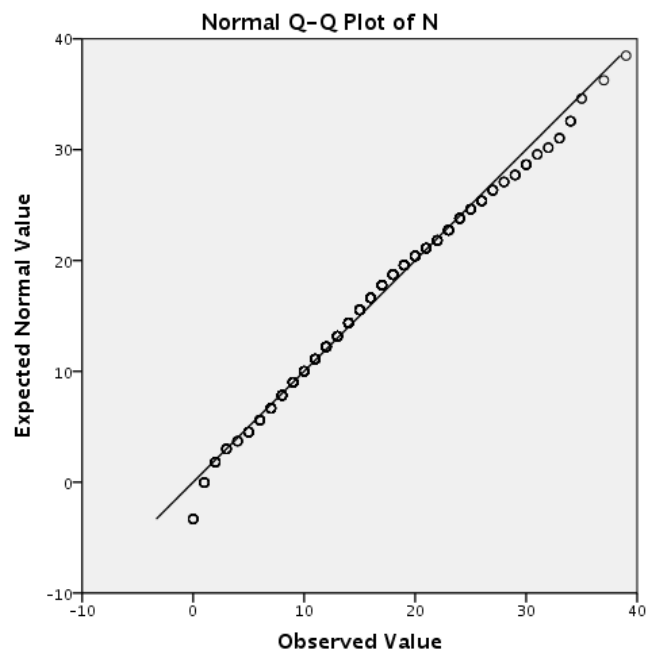
m=männlich, w=weiblich

Quelle: eigene Darstellung

	m	w	Münster	Marburg	Gesamt
Teilkohorte	207	363	150	420	570
Gesamtkohorte	250	420	219	451	670

Aufgrund der Größe der Stichprobe kann für die Neurotizismus-Werte der Probanden eine Normalverteilung angenommen werden (Bortz & Schuster, 2010), dies wird auch durch die Q-Q-plots der Neurotizismus-Scores der Probanden der Teil- (s. Abbildung 1) bzw. Gesamtkohorte (s. Abbildung 2) bestätigt.<sup>8</sup> Die Deskriptivstatistiken der Teil- bzw. Gesamtkohorte finden sich in den Tabellen 2 und 3.

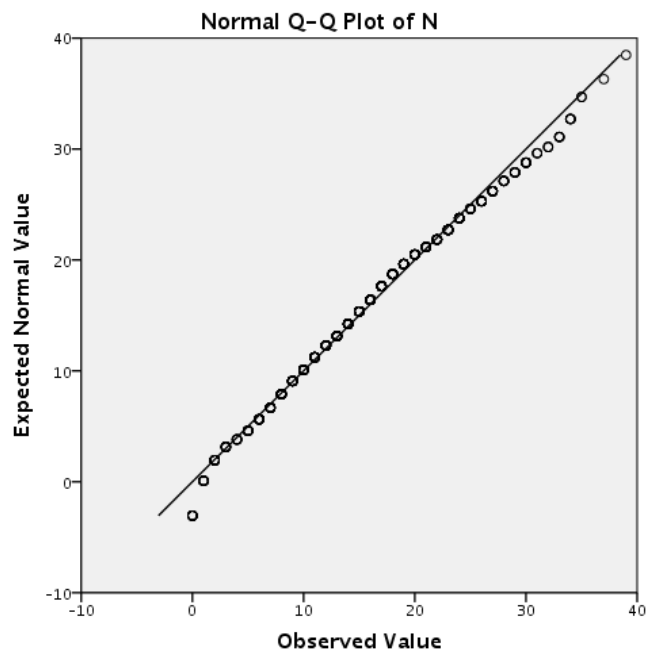
<sup>8</sup> Eine wesentliche Bedingung für die Berechnung einer multiplen linearen Regression (siehe S. 38) ist die Normalverteilung der Residuen (hier die Residuen der Neurotizismus-Werte der Probanden) (Lumley, Diehr, Emerson, & Chen, 2002). Da in diesem Fall die Prädiktoren normalverteilt sind, kann dies auch für die Residuen angenommen werden. Die Normalverteilung der Neurotizismus-Scores kann hier also angeführt werden. Lumley (2002) weist allerdings darauf hin, dass Normalverteilung nicht in jedem Fall notwendige Voraussetzung zur Berechnung linearer Regressionen in größeren Stichproben ist.



**Abbildung 1:** Q-Q-Plot Neurotizismus (Teilkohorte)

Die Übereinstimmung von Punkten und Gerade erlaubt die Annahme einer Normalverteilung, hier die der Neurotizismus-Scores der Probanden; N = Neurotizismus

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 2:** Q-Q-Plot Neurotizismus (Gesamtkohorte)

Die Übereinstimmung von Punkten und Gerade erlaubt die Annahme einer Normalverteilung, hier die der Neurotizismus-Scores der Probanden; N = Neurotizismus

Quelle: eigene Darstellung

**Tabelle 2:** Deskriptivstatistik Teilkohorte (DTI)

Alter, Neurotizismus-Score (N)

Quelle: eigene Darstellung

	Alter	N
n	570	570
Mean	33,01	15,65
Std. Error of Mean	0,524	0,312
Median	28	15
Std. Deviation	12,512	7,456
Variance	156,555	55,585
Skewness	0,947	55,585
Std. Error of Skewness	0,102	0,102
Kurtosis	-0,397	-0,094
Std. Error of Kurtosis	0,204	0,204
Range	47	39
Minimum	18	0
Maximum	65	39
Sum	18818	8919

**Tabelle 3:** Deskriptivstatistik Gesamtkohorte (T1-Morphometrie)

Alter, Neurotizismus-Score (N)

Quelle: eigene Darstellung

	Alter	N
n	670	670
Mean	32,53	15,47
Std. Error of Mean	0,475	0,286
Median	27	15
Std. Deviation	12,304	7,398
Variance	151,383	54,731
Skewness	1,000	0,297
Std. Error of Skewness	0,094	0,094
Kurtosis	-0,295	-0,094
Std. Error of Kurtosis	0,189	0,189
Range	47	39
Minimum	18	0
Maximum	65	39
Sum	21793	10362

## 2.3 MRT-Bildgebung

Im folgenden Abschnitt werden die für die vorliegende Studie relevanten Aspekte der MRT-Bildgebung sowie deren statistische Analyse erläutert. Auf allgemeine Grundlagen der MRT-Bildgebung soll dabei nicht näher eingegangen werden, es sei an dieser Stelle auf entsprechende Literatur verwiesen.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Brady (2004), Oldendorf & Oldendorf (1988)



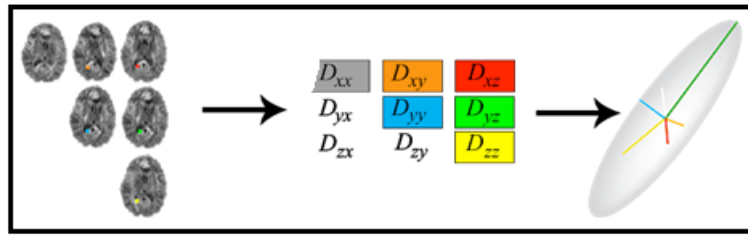
### 2.3.1 Diffusionsbildgebung und statistische Analyse

Grundlage der Diffusionsbildgebung ist die Diffusion von Wasser in lebendigem Gewebe, sie ermöglicht die Darstellung bzw. Charakterisierung der weißen Substanz, konkret der Mikrostruktur der Faserbahnen (Alexander et al., 2011; Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994). Da Wasser entlang der Zellgrenzen der Axone diffundiert, lassen sich je nach Diffusionsrichtung bzw. Diffusionsstärke Aussagen über beispielsweise die Gerichtetheit der Faserbahnen in einer Hirnregion bzw. einem Trakt oder auch die Myelinisierungsdicke der Axone treffen (Alexander, Lee, Lazar & Field, 2007; Alexander et al., 2011; Huisman, 2010).

Bei der einfachen MRT-Schnittbildgebung wird ein hochfrequenter Radioimpuls in ein angelegtes, homogenes Magnetfeld abgegeben, anschließend erfolgt die Messung des dabei emittierten Signals, welches auf der Relaxation der Wasserstoffmoleküle beruht (Feldman et al., 2010). Die Diffusionsbildgebung hingegen misst die Diffusionsrichtung der Wasserstoffmoleküle, indem ein Gradient in das Magnetfeld appliziert wird, der die Stärke des Magnetfeldes in eine bestimmte Richtung verstärkt (Bammer, 2003). Das emittierte Signal wird mit dem Signal verglichen, das ohne Applikation des Gradienten, also ohne Diffusionsrichtung entsteht. Je nach Änderung der Richtung des Gradienten kann so die Diffusion in verschiedenen Richtungen näher bestimmt werden (Feldman et al., 2010).

#### **DTI**

Durch die Methode des sog. "*diffusion tensor imaging*" (DTI) wird also die Diffusionsrichtung bzw. Diffusionsstärke der Wasserstoffmoleküle bestimmt. Dies erfolgt mithilfe eines sog. Diffusionstensors, welcher die Diffusion in drei Freiheitsgraden definiert und durch eine symmetrische Matrix (s. Abbildung 3) dargestellt wird (Feldman et al., 2010; Huisman, 2010; Tromp, 2016b).



**Abbildung 3:** Vom diffusions-gewichteten MRT-Bild zum Tensor

Die farbig hervorgehobenen Variablen stellen den vereinfachten Diffusionstensor nach Applikation des Diffusionsgradienten in sechs verschiedenen Richtungen dar. Rechts im Bild ist exemplarisch der Diffusionstensor dargestellt.

Quelle: modifiziert nach *The diffusion tensor, and its relation to FA, MD, AD and RD* (Tromp, 2016b).

Dem in Abbildung 3 vereinfacht dargestellten Diffusionstensor entsprechend kann die Diffusion mittels Applikation eines Diffusionsgradienten in sechs Richtungen näher bestimmt werden (Tromp, 2016b).

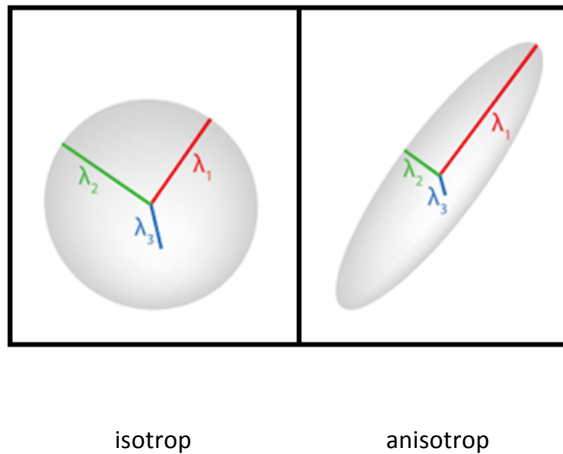
Gemäß der dreidimensionalen Struktur des Diffusionstensors werden die drei Hauptdiffusionsrichtungen mittels der jeweils zueinander orthogonalen, sog. Eigenvalues  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  beschrieben (Huisman, 2010).

Diese Eigenvalues sind maßgeblich für die Definition der einzelnen im folgenden Abschnitt erläuterten DTI-Parameter, welche verschiedene Pathologien der weißen Substanz beschreiben können.

Die fraktionale Anisotropie (FA) ist ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion, je höher die Werte für FA, desto höher der Grad der Anisotropie und umgekehrt. Es handelt sich um einen dimensionslosen Wert zwischen 0 und 1, wobei 0 einen Zustand maximaler Isotropie und 1 maximale Anisotropie beschreibt (Huisman, 2010; Vorona & Berman, 2015).

Die FA gibt die relative Differenz zwischen dem größten Eigenvalue und den anderen Eigenvalues an. Sie quantifiziert also den Anteil der anisotropen Diffusion an der gesamten Diffusion (Huisman, 2010). In Abbildung 4 findet sich eine graphische

Darstellung des Diffusionstensors bzw. seiner drei Eigenvalues in isotroper und anisotroper Form, in Abbildung 5 ist die Formel zur Berechnung der FA angegeben.



**Abbildung 4:** Der Diffusionstensor in isotroper und anisotroper Form

Quelle: modifiziert nach *The diffusion tensor, and its relation to FA, MD, AD and RD* (Tromp, 2016b).

$$\sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} = \text{FA}$$

**Abbildung 5:** Formel zur Berechnung der FA

Quelle: modifiziert nach *The diffusion tensor, and its relation to FA, MD, AD and RD* (Tromp, 2016b).

Einige Autoren bezeichnen die FA als einen für die Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz sehr sensitiven, jedoch unspezifischen Parameter, schließlich kann die FA nicht zwischen den konkreten, verschiedenen Diffusionsrichtungen differenzieren (Alexander et al., 2007; Ranzenberger & Snyder, 2020).

Die radiale Diffusivität (RD) wird als indirekter Parameter für den Grad der Myelinisierung der Faserbahnen der weißen Substanz angesehen, wobei eine geringere Myelinisierung einer höheren Diffusion in radiale Richtung entspricht, also

höheren Werten für RD (Alexander et al., 2007; Feldman et al., 2010; Ranzenberger & Snyder, 2020). Die RD ist definiert als der Mittelwert aus  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ , den zur axialen Diffusionsrichtung  $\lambda_1$  orthogonalen Eigenvalues (Tromp, 2016b). Im Gegensatz zur FA ist die RD also ein insbesondere für Veränderungen der Myelinisierung der Axone spezifischer Parameter und soll bei dieser Studie neben der FA als ergänzendes Maß zur Charakterisierung möglicher Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Substanz verwendet werden.

Andere DTI-Parameter, wie etwa die mittlere Diffusivität (MD) oder die axiale Diffusivität (AD) dienen der weiteren Charakterisierung der Mikrostruktur der weißen Substanz. Zum besseren Verständnis der Methode der Diffusionsbildgebung werden diese beiden Parameter in der folgenden Abbildung (s. Abbildung 6) ebenfalls kurz dargestellt, auch wenn sie nicht Gegenstand dieser Studie sind.

	FA	MD $(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)/3$	AD $\lambda_1$	RD $(\lambda_2+\lambda_3)/2$
	Die FA ist ein allgemeiner Parameter zur Beurteilung der Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz, sensitiv für mikrostrukturelle Veränderung, jedoch unspezifisch für die Art der Veränderung.	Die MD ist ein inverser Parameter für die Membrandichte der Axone, ähnlich für die graue bzw. weiße Substanz, höher für CSF <sup>10</sup> . Die MD ist sensitiv für Zellularität, Ödeme und Nekrosen.	Die AD ist bei axonalem Schaden vermindert und erhöht sich im Reifungsprozess der weißen Substanz.	Die RD ist ein spezifisches Maß für Myelinisierungsveränderungen, auch Änderungen der axonalen Dichte können die RD beeinflussen.
CSF	↓	↑	↑	↑
Hohe Myelinisierung	↑	↓	–	↓
Hohe Dichte an Axonen	↑	↓	–	↓
Reifung der weißen Substanz	↑	↓	↑	↓
Axonale Degeneration	↓	↑	↓	↑
Demyelinisierung	↓	↑	–	↑

**Abbildung 6:** Übersicht über die verschiedenen DTI-Parameter

Quelle: modifiziert nach *DTI Scalars (FA, MD, AD, RD) - How do they relate to brain structure* (Tromp, 2016a)?

### **Tract based spatial statistics**

Zur Analyse der oben angeführten DTI-Parameter wurde TBSS (*tract based spatial statistics*) (Smith et al., 2006) von FSL (*FMRIB software library*) (Smith et al., 2004) verwendet. Als Projektionsfläche für die „FA-Bilder“ der Probanden dient ein sog. *mean FA skeleton*, eine Art Trakt-Schablone. Diese entsteht, indem mithilfe eines

<sup>10</sup> CSF = *cerebrospinal fluid* (Liquor cerebrospinalis)

Algorithmus verschiedene „FA-Bilder“ übereinander gelegt werden; die Regionen mit hoher Übereinstimmung zwischen den einzelnen Bildern definieren dabei die Trakte des *mean FA skeleton* (Smith et al., 2006). Diese Vorgehensweise führt automatisch dazu, dass nur die „Kerngebiete“, nicht die Peripherie der einzelnen Trakte in den weiteren Analysen Verwendung finden (Feldman et al., 2010).

Anschließend erfolgt unter Verwendung des *mean FA skeleton* in jedem einzelnen Voxel<sup>11</sup> die statistische computerbasierte Analyse (Feldman et al., 2010; Smith et al., 2006). Dabei wird als statistisches Design ein *general linear model* (GLM) angewandt, welches mittels multipler linearer Regression jedes einzelne Voxel auf positive bzw. negative Korrelationen zwischen DTI-Parametern und den Neurotizismus-Werten der Probanden testet.<sup>12</sup> Die Kovariaten sind hierbei Alter, Geschlecht sowie Standort der Messung<sup>13</sup>.

Die eben aufgezählten Kovariaten sind notwendig zur Kontrolle der Varianz in der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz, die nicht durch die verschiedenen Neurotizismus-Werte, sondern durch Probandeneigenschaften wie Alter, Geschlecht und Standort der Messung aufgeklärt wird. Die Parameter der Diffusionsbildgebung sind in hohem Maße vom Alter der Probanden abhängig, so nehmen im Verlauf des natürlichen Alterungsprozesses mit zunehmender axonaler Degeneration beispielsweise die Werte für FA ab (Bennett & Madden, 2014; Lawrenz, Brassen & Finsterbusch, 2016). Dieser Effekt wird hier u. a. zur Qualitätskontrolle der DTI-Messungen bzw. der erhobenen Parameter eingesetzt: Die pro Trakt gemittelten FA-Werte in der untersuchten Stichprobe sollten im Wesentlichen signifikant negativ mit dem Alter der Probanden korrelieren (s. Tabelle 4).

---

<sup>11</sup> Ein Voxel ist ein quadratischer Würfel mit der Kantenlänge der Dicke einer MRT-Schnittebene, dessen Größe je nach Tesla-Stärke, d. h. Auflösung des Magnetresonanztomographen variiert

<sup>12</sup> Die Anwendung einer multiplen linearen Regression zur statistischen Testung erfolgt unter der grundsätzlichen Annahme einer linearen Korrelation zwischen Persönlichkeit und Hirnstruktur, allerdings in dem Bewusstsein, dass diese Annahme nicht exakt die biologische Wirklichkeit abbildet.

<sup>13</sup> Die MRT-Messungen erfolgen an zwei verschiedenen Studienstandorten, Marburg und Münster.

**Tabelle 4:** Alter und FA der Probanden der Teilkohorte (DTI)

\*signifikant für  $p < 0,01$

Quelle: eigene Darstellung

Trakt (FA)	Alter	
	Pearson Correlation	Sign. (2-tailed)
ATR <sup>14</sup> _R <sup>15</sup>	-0,321*	<0,001
ATR_L	-0,354*	<0,001
CCG <sup>16</sup> _R	-0,334*	<0,001
CCG_L	-0,449*	<0,001
CH_R	-0,339*	<0,001
CH_L	-0,134*	<0,001
CT_R	-0,312*	<0,001
CT_L	-0,335*	<0,001
F_major	-0,349*	<0,001
F_minor	-0,528*	<0,001
IFOF <sup>17</sup> _R	-0,486*	<0,001
IFOF_L	-0,456*	<0,001
ILF <sup>18</sup> _R	-0,431*	<0,001
ILF_L	-0,416*	<0,001
SLF_R	-0,447*	<0,001
SLF_L	-0,460*	<0,001

<sup>14</sup> Es werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die später für den Ergebnis bzw. Diskussionsteil relevanten Abkürzungen mit Verweisen versehen. ATR = *anterior thalamic radiation* (Radiatio thalami anterior)

<sup>15</sup> Die Angabe ...\_R/L steht für „rechts“ (R) bzw. „links“ (L)

<sup>16</sup> Die von FSL verwendete Abkürzung CCG (*cingulum cingulate gyrus*) kennzeichnet den anterioren Anteil des Cingulums unter dem cingulären Cortex, in Abgrenzung zu den posterioren, in den Temporallappen einstrahlenden Anteilen.

<sup>17</sup> IFOF = *inferior frontooccipital fasciculus* (Fasciculus frontooccipitalis inferior)

<sup>18</sup> ILF = *inferior longitudinal fasciculus* (Fasciculus longitudinalis inferior)

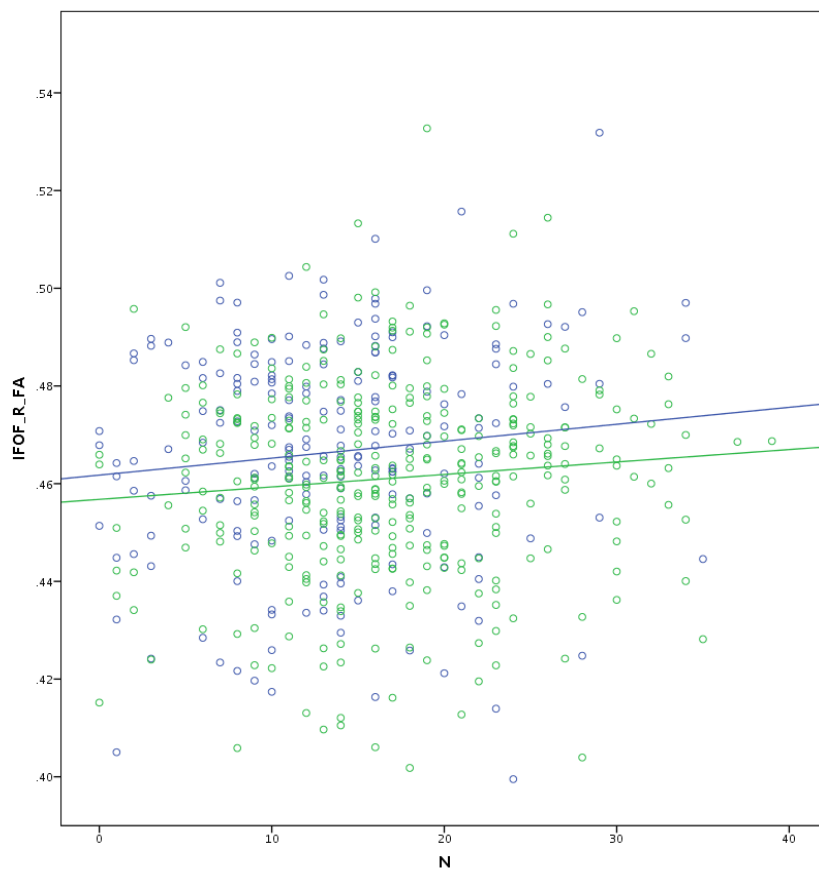
SLFT_R	-0,460 <sup>*</sup>	<0,001
SLFT_L	-0,443 <sup>*</sup>	<0,001
UF <sup>19</sup> _R	-0,398 <sup>*</sup>	<0,001
UF_L	-0,418 <sup>*</sup>	<0,001
wholebrain	-0,395 <sup>*</sup>	<0,001

Darüber hinaus sind Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz bei erhöhtem Neurotizismus zum Teil durch das Geschlecht der Probanden determiniert (Madsen, Jernigan, Vestergaard, Mortensen & Baaré, 2018), weshalb eine statistische Kontrolle dieses Effekts mittels Integration der Kovariate Geschlecht in das GLM notwendig ist (s. Abbildung 7).

---

<sup>19</sup> UF = *uncinate fasciculus* (Fasciculus uncinatus)



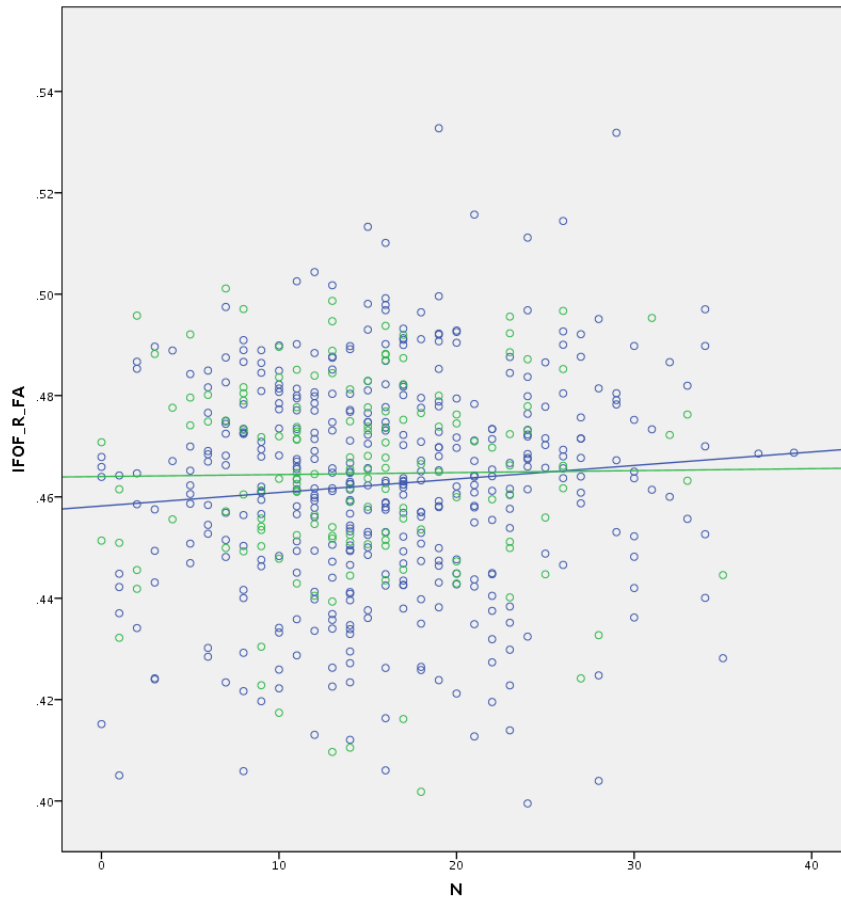


**Abbildung 7:** Interaktion zwischen N-FA und Geschlecht (Teilkohorte DTI)

Die Abbildung veranschaulicht die Abhängigkeit der Beziehung von Neurotizismus (N) und pro Trakt gemittelter FA (hier im rechten Fasciculus frontooccipitalis inferior (IFOF\_R\_FA)) vom Geschlecht der Probanden; blau = männlich; grün = weiblich

Quelle: eigene Darstellung

Der Standort der Messung korreliert ebenfalls mit den errechneten DTI-Parametern (Vogelbacher et al., 2018) (s. Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Interaktion zwischen N-FA und Standort (Teilkohorte DTI)

Die Abbildung veranschaulicht die Abhängigkeit der Beziehung von Neurotizismus (N) und pro Trakt gemittelter FA (hier im rechten Fasciculus frontooccipitalis inferior (IFOF\_R\_FA)) vom Standort der MRT-Messung (Münster, Marburg); blau = Marburg; grün = Münster

Quelle: eigene Darstellung

Die Ergebnisse in den einzelnen Voxeln wurden einer FWE (*family-wise error*)-Korrektur unterzogen, da die einzelnen statistischen Tests in den Voxeln voneinander nicht unabhängig sind.

Die hier mittels TBSS durchgeführten Analysen wurden nach dem statistischen Prinzip eines *wholebrain*-Ansatzes berechnet, was die Betrachtung der einzelnen Trakte Voxel für Voxel ermöglicht, dabei schließt die Korrektur für multiple Vergleiche (FWE) immer alle Voxel des *mean-FA-skeleton* mit ein. Im Gegensatz dazu würde bei einer sog. ROI (*region of interest*)-basierten Analyse nur für die Anzahl der Voxel korrigiert, die sich in

der untersuchten Hirnregion bzw. dem untersuchten Trakt befinden, und nicht - wie beim *wholebrain*-Ansatz - für die Anzahl der Voxel aller Trakte (Feldman et al., 2010).

In Ergänzung zur Voxel-basierten Analyse werden für jeden einzelnen Trakt zusätzlich die gemittelten FA- bzw. RD-Werte extrahiert und mittels SPSS in einer Partialkorrelation, wieder unter Kontrolle von Alter, Geschlecht und Standort, auf signifikante Korrelationen mit den Neurotizismus-Werten der Probanden geprüft. Dabei besteht allerdings die Möglichkeit, dass einzelne Voxel, die in der Voxel-basierten Analyse als Korrelat des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors identifiziert werden können, nicht berücksichtigt werden, da hier nur ein gemittelter FA- bzw. RD-Wert pro Trakt extrahiert wird. Dieses Vorgehen ist im Vergleich zur Cluster-Analyse der einzelnen Voxel zwar ungenauer, liefert hier allerdings eine gute Übersicht über mögliche Lokalisationen signifikanter Assoziationen zwischen FA- bzw. RD-Werten und Neurotizismus.

Die Berechnung der Deskriptivstatistiken, der Interaktionsanalysen sowie der Partialkorrelationen zwischen den für den jeweiligen Trakt gemittelten FA- bzw. RD-Werten und den Neurotizismus-Scores der Probanden erfolgte unter Verwendung von SPSS 24 (IBM).

### **2.3.2 T1-Morphometrie und statistische Analyse**

Im folgenden Abschnitt werden die Grundprinzipien der Bildgebungsanalyse erläutert, die bei der Analyse der grauen Substanz zum Einsatz kommen. Die Analysen basieren auf T1-gewichteten Aufnahmen. Dabei sollen zunächst die Vorverarbeitungsprozesse, die einen Voxel-basierten Vergleich der Gehirne untereinander ermöglichen, in ihren Grundzügen erläutert werden.

Diese lassen sich im Wesentlichen in drei Vorverarbeitungsschritten zusammenfassen: Gewebssklassifikation, Normalisierung und Glätten (*Smoothing*). Daran schließt sich in einem nächsten Schritt die statistische, Voxel-basierte Analyse an (Kurth, Luders & Gaser, 2015).

Bevor eine Gewebssklassifikation erfolgen kann müssen Inhomogenitäten in den T1-gewichteten Aufnahmen ausgeglichen werden. Inhomogenitäten im Magnetfeld des Magnetresonanztomographen führen zu eben solchen Unregelmäßigkeiten in der T1-Aufnahme. Dies ist ein Effekt, der insbesondere bei höheren Tesla-Stärken des Magnetfeldes auftritt und dazu führt, dass der gleiche Gewebstyp an unterschiedlichen Stellen im Gehirn unterschiedliche Graustufen bzw. Intensitäten aufweisen kann (Kurth et al., 2015, S. 345).

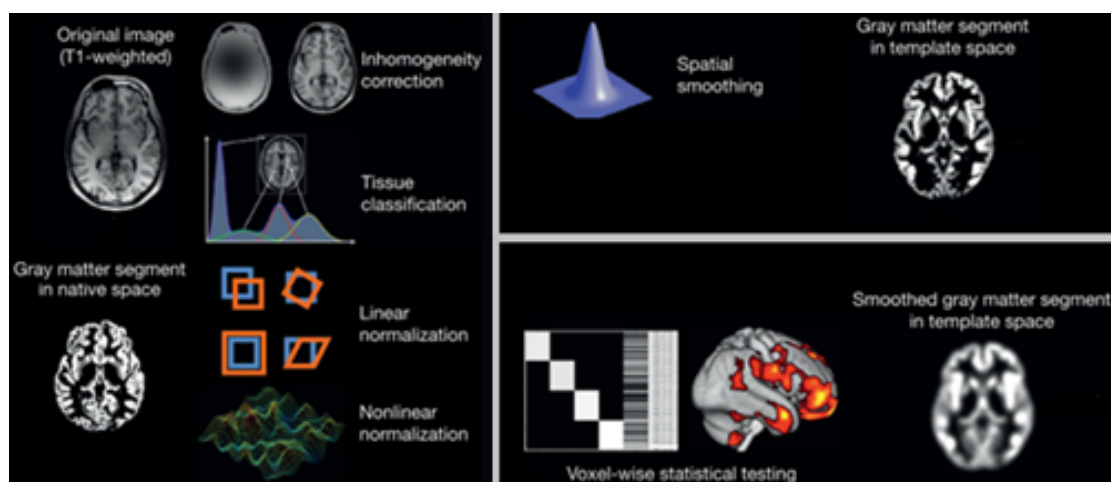
Zur Extraktion der grauen Substanz ist es notwendig zu definieren, welche Voxel Bestandteil der Grauen Substanz (GM) sind, und welche Liquor (CSF), Schädelkalotte oder weißer Substanz (WM) zuzurechnen sind. Diese Zuordnung erfolgt über Intensitätsvergleiche, wobei allerdings das Problem besteht, dass gerade die sich im Grenzgebiet zwischen grauer und weißer Substanz befindenden Voxel oft nicht eindeutig zuzuordnen sind (Kurth et al., 2015). Zur Lösung dieses Problems werden sog. Wahrscheinlichkeitskarten verwendet. Diese dienen dazu, mit größerer Genauigkeit die Zuordnung der einzelnen Voxel zu den einzelnen Gewebsarten vornehmen zu können (Ashburner & Friston, 2005). Die Anteile der Voxel, welche anhand ihrer Intensität nicht eindeutig einem Gewebe (CSF, GM, WM, Schädelkalotte) zuzuordnen sind, sog. Partialvolumina, werden mithilfe eines Algorithmus bei der Abschätzung der letztendlichen Zugehörigkeit der Voxel zu einem Gewebetyp berücksichtigt (Kurth et al., 2015).

Nach Durchlauf der soeben beschriebenen Gewebssklassifikation werden die T1-gewichteten Aufnahmen in einem nächsten Vorverarbeitungsschritt linear bzw. nonlinear normalisiert. Dieser Schritt ermöglicht es, die anatomisch grundsätzlich unterschiedlich angelegten Gehirne der Probanden annähernd untereinander zur Deckung zu bringen und so überhaupt erst auf Voxel-Ebene vergleichbar zu machen (Kurth et al., 2015). Dabei meint lineare Normalisierung eine Verschiebung, Rotation, Vergrößerung, Verkleinerung oder auch ein Zuschneiden des gesamten Gehirns entlang der x-, y- bzw. z-Achse, d. h. alle Voxel werden gleichermaßen verändert (Ashburner & Friston, 1997). Im Gegensatz dazu erlaubt die nonlineare Normalisierung

zusätzlich auch die Veränderung einzelner Hirnregionen (Ashburner & Friston, 2005). Die bei diesen Normalisierungsschritten entstehende Differenz zwischen ursprünglich vorhandener und “normalisierter” grauer Substanz kann mittels der sog. Jacobian’schen Determinanten quantifiziert und so der verfälschende Effekt der Normalisierung statistisch kontrolliert werden (Kurth et al., 2015, 348).

Das „Glätten“ (*smoothing*) vor der statistischen Analyse ist notwendig, um eine annähernde Normalverteilung der Daten zu erreichen – eine Voraussetzung für die im nächsten Schritt erfolgende parametrische Testung (Ashburner & Friston, 2000). Dieser Arbeitsschritt sorgt zwar durch die Zusammenlegung von benachbarten Voxeln zunächst für eine gewisse Unschärfe, allerdings ist dieses Vorgehen notwendig, um auf das statistische Problem der multiplen Vergleiche zu reagieren: Durch die hohe Anzahl statistischer, voneinander nicht unabhängiger Tests besteht eine relativ große kumulative Fehlerwahrscheinlichkeit, welche durch Verringerung der Anzahl der statistischen Tests mittels *smoothing* reduziert wird (Nichols & Hayasaka, 2003).

Eine Übersicht über die einzelnen Vorverarbeitungsschritte findet sich in Abbildung 9.



**Abbildung 9:** Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Dargestellt sind die verschiedenen Verarbeitungsschritte bei der Voxel-basierten Morphometrie: Ausgleich von Inhomogenitäten, Extraktion der grauen Substanz, Normalisierung, Glätten (*Smoothing*) und statistische Analyse.

Quelle: modifiziert nach *Voxel-Based Morphometry* (Kurth et al., 2015).

## Kortikales Volumen

Die Testung auf signifikante (für alle drei Messmodalitäten der grauen Substanz gilt  $p \leq 0,05$  (FWE)), mit den Neurotizismus-Scores der Probanden korrelierende Volumenänderungen der grauen Substanz erfolgt mittels Anwendung einer multiplen linearen Regression mit den Kovariaten Alter, Geschlecht, Standort sowie totalem intrakraniellm Volumen (TIV).

Die Zusammenfassung von benachbarten Voxeln erfolgt mittels eines *Smoothing*-Kernels von 8 mm *full-width at half maximum* (FWHM).

## Kortikale Dicke

Bei der Messung der kortikalen Dicke wird mithilfe der Methode der *Projection-based-thickness* (PBT) vereinfacht dargestellt der Abstand zwischen sog. Vertex-Punkten an der Oberfläche (Übergang zwischen grauer Substanz und Liquor) und der Innenkante der grauen Substanz (Übergang zwischen grauer und weißer Substanz) erfasst (Dahnke, Yotter, & Gaser, 2012). Der *Smoothing*-Kernel entspricht hier 15 mm FWHM.

Als statistisches Design kommt analog zur Analyse des kortikalen Volumens eine multiple Regression mit den Kovariaten Alter, Geschlecht und Standort zum Einsatz.

Bei den gemittelten Vertices der kortikalen Dicke pro ROI wird der mittlere Vertex-Wert in einer kortikalen Region berechnet, die von ihrer anatomischen Begrenzung her einer ROI entspricht.

## Gyrifizierung

Zur Erfassung der Gyrifizierung der grauen Substanz wird das Ausmaß der lokalen Faltung des Cortex über den einzelnen Vertex-Punkten der Hirnoberfläche berechnet. Dabei fließt in die Berechnung der lokalen Gyrifizierung über einem bestimmten Vertex-Punkt die mittlere Krümmung der Gyri und Sulci in einem Abstand von 3 mm zu diesem Punkt mit ein. Anschließend erfolgt die Ermittlung eines absoluten Wertes für die lokale Faltung des Cortex in diesem Bereich (Luders et al., 2006, S. 1225). Es wurde ein *Smoothing*-Kernel von 20 mm FWHM verwendet.

Als statistisches Design kommt erneut eine multiple Regression mit den Kovariaten Alter, Geschlecht und Standort zum Einsatz.

Für die Analyse der grauen Hirnsubstanz wurde CAT 12<sup>20</sup> für die kortikale Dicke bzw. Gyrifizierung, VBM (Ashburner & Friston, 2000) für das kortikale Volumen in SPM 12<sup>21</sup> verwendet.

---

<sup>20</sup> CAT 12 (*Computational Anatomy Toolbox*); <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>.

<sup>21</sup> SPM 12 (*Statistical Parametric Mapping*); <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse Teilkohorte (DTI)

In dieser Studie kann gezeigt werden, dass die gemittelten FA-Werte in einigen Trakten unter Kontrolle von Alter, Geschlecht und Standort signifikant positiv mit den Neurotizismus-Werten der Probanden korrelieren. Die extrahierten durchschnittlichen RD-Werte der jeweiligen Trakte zeigen signifikant negative Korrelationen in ähnlichen Hirnregionen, eine Übersicht findet sich in der folgenden Tabelle (s. Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Pro Trakt gemittelte FA- / RD und Neurotizismus

Dargestellt sind die signifikanten Partialkorrelationen unter Kontrolle von Alter, Geschlecht der Probanden sowie Standort der Messung (Münster, Marburg), ( $p \leq 0,05$ ). Grau hinterlegt sind die Trakte, für welche sich signifikante Befunde für FA und RD zeigen.

Quelle: eigene Darstellung

Trakt (FA)	Correlation	Sign. <sup>22</sup> (2-tailed)	Trakt (RD)	Correlation	Sign. (2-tailed)
CCG_R	0,082	0,050 <sup>23</sup>			
			CCG_L	-0,083	0,047
IFOF_R	0,092	0,029	IFOF_R	-0,090	0,032
IFOF_L	0,091	0,031	IFOF_L	-0,086	0,041
UF_R	0,093	0,026			
UF_L	0,087	0,038	UF_L	-0,092	0,029

FWE-korrigiert signifikante Voxel-Cluster finden sich nur für FA, es handelt sich hierbei um durchweg positive Korrelationen. Diese Cluster sind in der folgenden Tabelle (s. Tabelle 6) aufgelistet.

<sup>22</sup> Sign. (significance)

<sup>23</sup> Gerundeter Wert für 0,049786



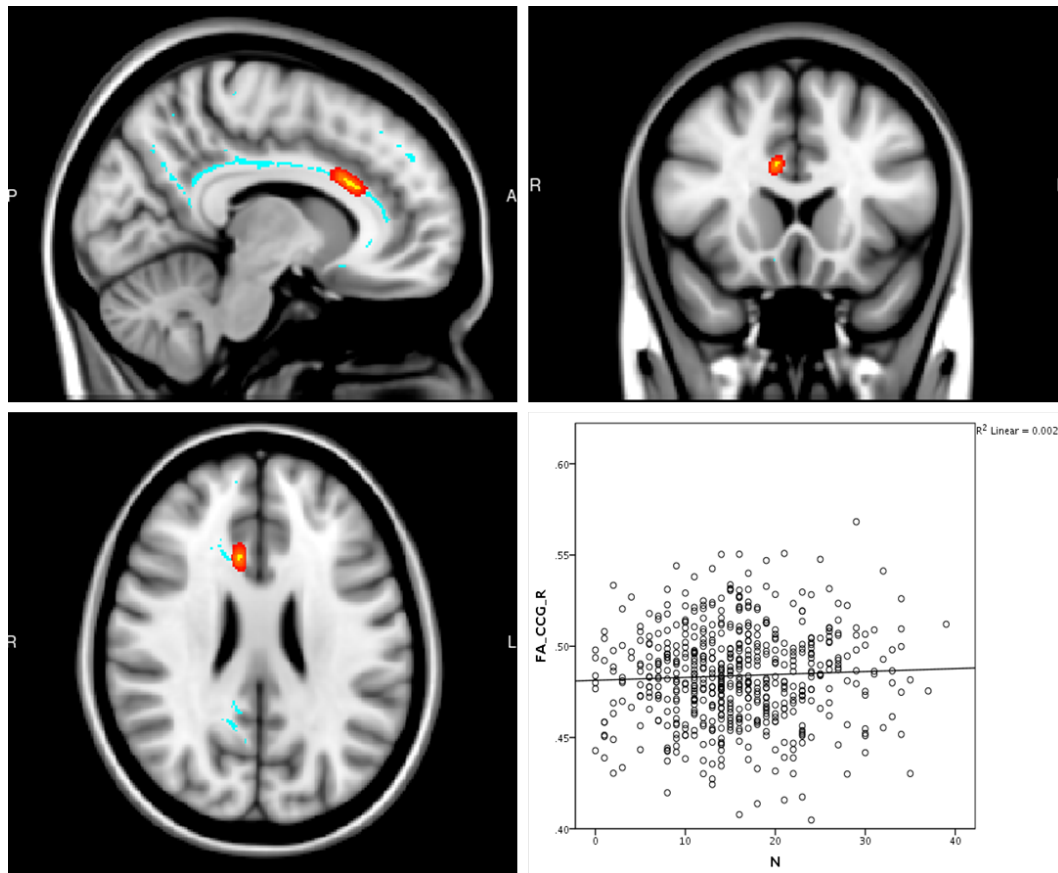
**Tabelle 6:** FWE-korrigiert signifikante Voxel-Cluster für FA

Dargestellt sind unter Verwendung von TBSS Cluster mit > zehn Voxeln ( $p \leq 0,05$ ), aufgelistet nach Trakt (ATR\_R, u. a.), Größe des signifikanten Clusters (Voxels), maximaler „Intensität“ innerhalb des Clusters (MAX), Koordinaten des Voxels mit der höchsten Intensität (MAX ...(vox)) sowie *Center of gravity* des jeweiligen Clusters bzw. dessen Koordinaten (COG...(vox)).

Quelle: eigene Darstellung

Trakt	Voxels	MAX	MAX (vox)	X	MAX (vox)	Y	MAX (vox)	Z	COG (vox)	X	COG (vox)	Y	COG (vox)	Z
ATR_R	131	0.964	66		140	87		67.2		142		84.1		
	63	0.97	57		168	70		58.4		169		70.7		
ATR_L	1007	0.997	115		160	72		117		154		79.8		
CCG_R	29	0.959	80		148	96		80.6		147		97.3		
IFOF_R	1081	0.995	61		160	78		64.6		158		75.3		
	711	0.988	54		96	76		53.8		101		70.7		
IFOF_L	733	0.99	116		159	78		118		157		77.7		
ILF_R	419	0.981	48		103	62		51.5		99.6		68.8		
ILF_L	34	0.956	133		92	63		133		92.4		62.3		
	31	0.957	124		89	80		125		90.4		80.1		
UF_R	447	0.994	56		168	71		64.3		161		70		
	81	0.962	73		165	63		72.5		165		67.2		
	74	0.958	63		138	60		64.8		141		61.1		
UF_L	949	0.997	116		160	78		117		157		76.3		

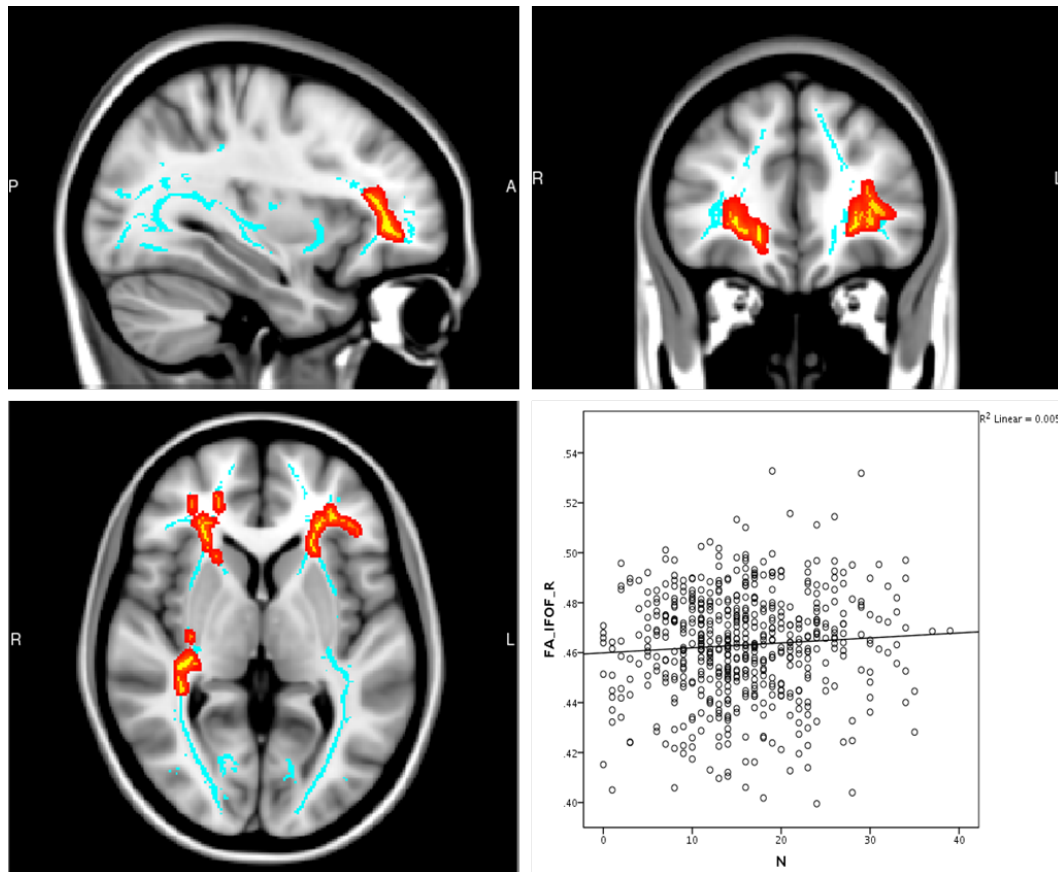
Im Folgenden (s. Abbildung 10–12) sind die wesentlichen Ergebnisse für die FA dargestellt. Repräsentativ sind die Trakte ausgewählt, die sowohl für die Analyse der pro Trakt gemittelten FA-Werte als auch für die einzelnen Voxel-Cluster signifikante Ergebnisse beinhalten.



**Abbildung 10:** Ergebnisse FA CCG\_R

Dargestellt ist der CCG\_R sagittal, coronar und axial, in blau der Trakt, in rot-gelb die signifikanten Voxel-Cluster. Rechts unten sind auf der y-Achse die gemittelten FA-Werte des CCG\_R, auf der x-Achse die Neurotizismus-Scores der Probanden aufgetragen (die Trakte entsprechen denen des *mean\_FA\_skeleton* von FSL, als grauer Hintergrund diente ein FSL-Standard ((MNI152\_T1\_1mm), *Harvard-Oxford cortical and subcortical atlases* (Goldstein et al., 2007)).

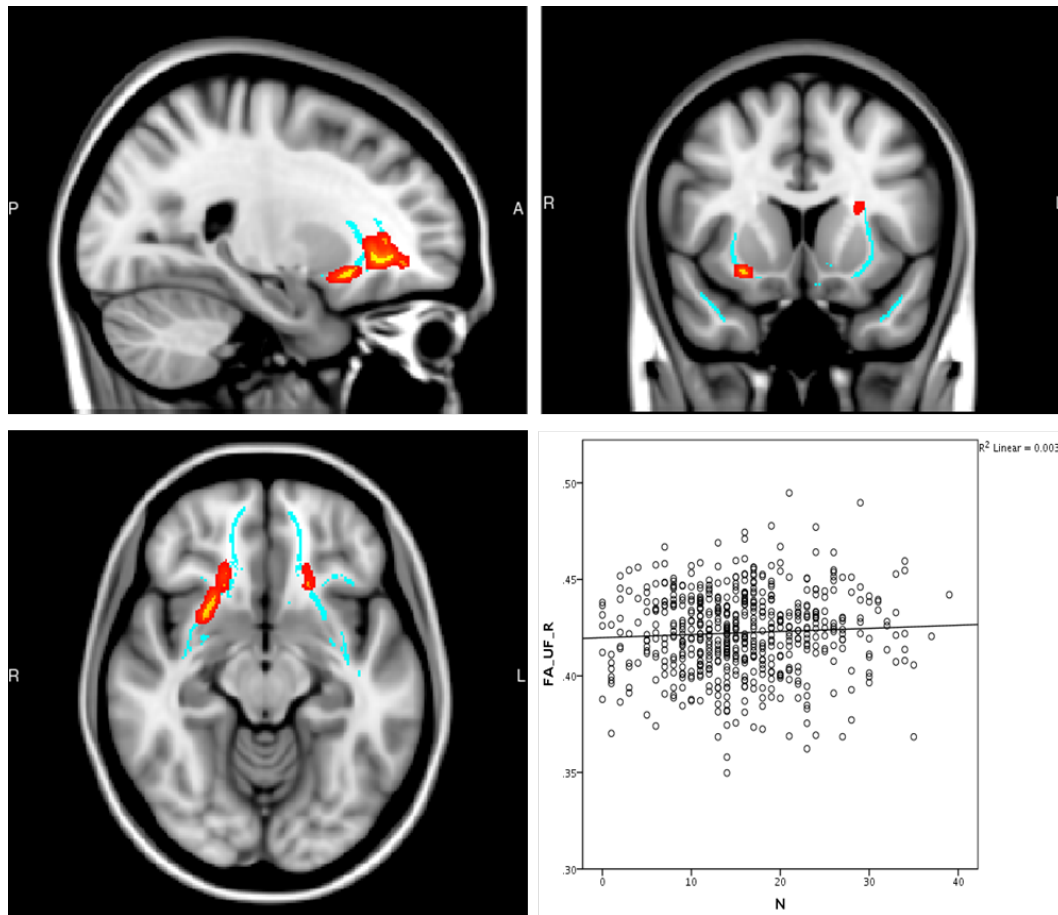
Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 11:** Ergebnisse FA IFOF\_R / IFOF\_L

Dargestellt ist der IFOF\_R / IFOF\_L sagittal, coronar und axial, in blau der Trakt, in rot-gelb die signifikanten Voxel-Cluster. Rechts unten sind auf der y-Achse die gemittelten FA-Werte des IFOF\_R, auf der x-Achse die Neurotizismus-Scores der Probanden aufgetragen (die Trakte entsprechen denen des *mean\_FA\_skeleton* von FSL, als grauer Hintergrund diente ein FSL-Standard ((MNI152\_T1\_1mm), *Harvard-Oxford cortical and subcortical atlases* (Goldstein et al., 2007)).

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 12:** Ergebnisse FA UF\_R / UF\_L

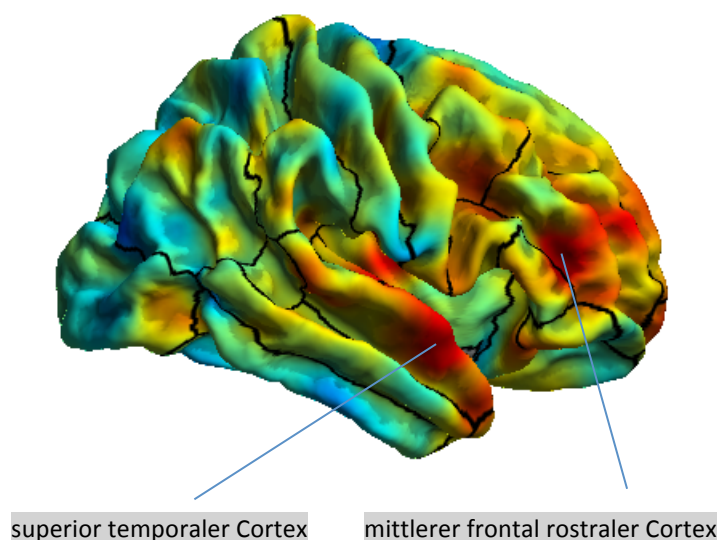
Dargestellt ist der UF\_R / UF\_L sagittal, coronar und axial, in blau der Trakt, in rot-gelb die signifikanten Voxel-Cluster. Rechts unten sind auf der y-Achse die gemittelten FA-Werte des UF\_R, auf der x-Achse die Neurotizismus-Scores der Probanden aufgetragen (die Trakte entsprechen denen des *mean\_FA\_skeleton* von FSL, als grauer Hintergrund diente ein FSL-Standard ((MNI152\_T1\_1mm), *Harvard-Oxford cortical and subcortical atlases* (Goldstein et al., 2007)).

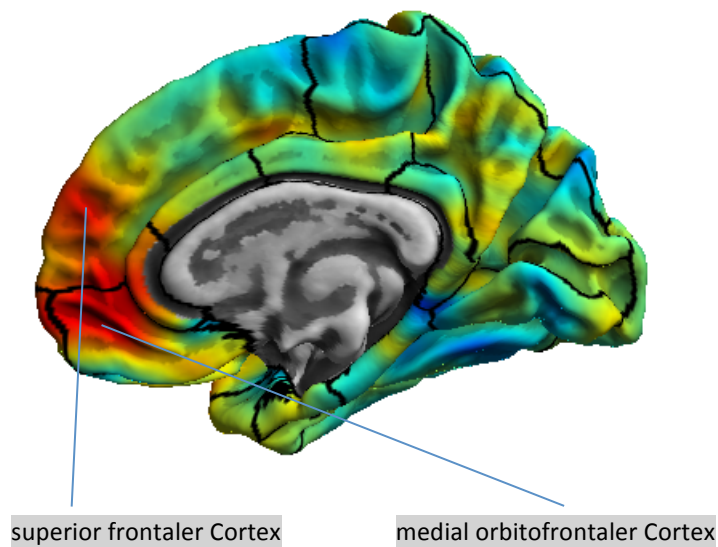
Quelle: eigene Darstellung

### 3.2 Ergebnisse Gesamtkohorte (T1-Morphometrie)

In sämtlichen Analysen der Gesamtkohorte finden sich FWE-korrigiert keine signifikanten Ergebnisse. Weder im Hinblick auf das kortikale Volumen, die kortikale Dicke noch die Gyrifizierung können Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors detektiert werden.

In der rechten Hemisphäre zeigen sich unkorrigiert jedoch signifikante ( $p < 0,001$ , peak-level) positive Korrelationen zwischen kortikaler Dicke und Neurotizismus im medial orbitofrontalen Cortex, mittleren frontal rostralen Cortex, im superior temporalen sowie im superior frontalen Cortex. Diese Hirnregionen sind in der folgenden Abbildung von lateral bzw. medial dargestellt (s. Abbildung 13), die darunter stehende Tabelle listet die für das jeweilige Suchvolumen korrigierten p-Werte auf (s. Tabelle 7).





**Abbildung 13:** Ergebnisse kortikale Dicke rechte Hemisphäre

In rot sind die Hirnregionen der rechten Hemisphäre von lateral (oben) bzw. medial (unten) dargestellt, in denen die kortikale Dicke positiv mit den Neurotizismus-Scores der Probanden korreliert. Es wurde der Desikan DK40 Atlas aus der CAT12-Toolbox verwendet (Desikan et al., 2006).

Quelle: eigene Darstellung

**Tabelle 7:** Ergebnisse kortikale Dicke rechte Hirnhemisphäre

In der folgenden Tabelle sind unter Verwendung von SPM12/ CAT12 die p-Werte der vier eben genannten Cluster FWE-korrigiert, FDR<sup>24</sup>-korrigiert sowie unkorrigiert aufgelistet (jeweils cluster- bzw. peak-level), ergänzt um die Größe des jeweiligen Clusters ( $k_E$ ) sowie dessen dreidimensionale Koordinaten (mm).

Quelle: eigene Darstellung

set-level		cluster-level				peak-level							
P	C	$p_{FWE-}$	$q_{FDR-}$	$k_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-}$	$q_{FDR-}$	T	(Z)	$p_{uncorr}$	mm	mm	mm
		corr	corr			corr	corr						
0,022	4	0,245		190	0,268	0,280	0,194	3,50	3,48	<0,001	37	39	11
		0,363		122	0,429	0,341	0,194	3,42	3,40	<0,001	31	42	22
		0,145		275	0,149	0,346	0,194	3,41	3,40	<0,001	9	49	-4
		0,305		153	0,346	0,376	0,194	3,38	3,36	<0,001	57	5	-14

<sup>24</sup> FDR (false discovery rate)

Es konnte darüber hinaus eine positive Korrelation zwischen den gemittelten Vertices der kortikalen Dicke im superior temporalen bzw. medial orbitofrontalen Cortex und dem gemittelten FA-Wert des rechten Fasciculus Uncinatus beobachtet werden (s. Tabelle 8). Zur Definition dieser beiden ROIs wurde analog zur Darstellung der Bildgebungsbefunde der kortikalen Dicke der Desikan DK 40 Atlas aus der CAT12-Toolbox verwendet (Desikan et al., 2006).

**Tabelle 8:** FA und kortikale Dicke

Dargestellt ist die Korrelation zwischen der gemittelten FA im rechten UF und den in der jeweiligen ROI (superior temporal, medial orbitofrontal) gemittelten Vertices der kortikalen Dicke.

Quelle: eigene Darstellung

		superior temporal	medial orbitofrontal
FA_UF_R	Correlation	0,317*	0,217*
	Sign. (2-tailed)	<0,001	<0,001

\*signifikant für  $p < 0,01$

## **4 Diskussion**

Bevor nun die soeben vorgestellten Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden, soll noch einmal die Studienrationale und die wesentlichen Ergebnisse in weißer und grauer Substanz bzw. Teil- und Gesamtkohorte kurz zusammengefasst werden.

Grundsätzlicher Leitgedanke der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation von Persönlichkeit und Hirnstruktur. Dieser Annahme folgend wurde die Beziehung zwischen dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus und verschiedenen Charakteristika der Hirnstruktur untersucht. Diese umfassen die Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (FA, RD) sowie das kortikale Volumen, die kortikale Dicke sowie Gyrifizierung des Cortex.

Als wesentliches Ergebnis sind durchweg positive Korrelationen zwischen Neurotizismus und der FA in verschiedenen Hirnregionen hervorzuheben, insbesondere in frontotemporalen, frontooccipitalen sowie limbischen Fasertrakten. In einigen dieser Trakte finden sich ergänzend auch negative Korrelationen von Neurotizismus und der RD, es besteht also eine Assoziation von neurotischer Persönlichkeit und erhöhter Konnektivität (FA) bzw. erhöhter Myelinisierungsdicke (RD).

In der grauen Substanz finden sich lediglich unkorrigiert signifikante Cluster, hier zeigen sich nur in der rechten Hirnhemisphäre positive Korrelationen zwischen Neurotizismus und kortikaler Dicke. Die entsprechenden Areale sind jedoch zum Teil durch Trakte verbunden, die schon in der Analyse der weißen Substanz Signifikanz zeigen konnten.

### **4.1 Neurotizismus und weiße Substanz**

Die in Punkt drei dargestellten Ergebnisse scheinen Teile der eingangs erwähnten ersten Hypothese zu bestätigen: Im UF, IFOF sowie CCG finden sich Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors. Für die FA gilt dies auf Voxel-Cluster-Ebene und



auf Ebene der pro Trakt extrahierten Mittelwerte, für RD lediglich auf der zuletzt genannten Ebene.

Die positiven Korrelationen zwischen Neurotizismus und FA sprechen für eine bessere strukturelle Integrität im Sinne einer höheren Konnektivität in den angegebenen Trakten bei gleichzeitig höheren Neurotizismus-Scores im NEO-FFI-Fragebogen. Eine verminderte radiale Diffusion (RD) entspricht einem höheren Myelinisierungsgrad bei steigenden Neurotizismus-Werten. Steigende Neurotizismus-Werte sind also im linken UF sowie im IFOF in beiden Hemisphären nicht nur mit höherer Konnektivität (pro Trakt gemittelte FA), sondern auch mit größerer Myelinisierungsdicke (pro Trakt gemittelte RD) assoziiert.

Dabei liegen die für  $p \leq 0,05$  detektierten Partialkorrelationskoeffizienten in einer Größenordnung von  $r = [0,082, \dots, 0,093]$  (FA) bzw.  $r = [-0,083, \dots, -0,092]$  (RD). Diese hier ermittelten Korrelationskoeffizienten sollten trotz der eher geringen Größe nicht im Sinne einer mangelnden Relevanz der Ergebnisse interpretiert werden. Diese Einschätzung wird in der Literatur bestätigt; die dort beschriebenen Effekte sind mit denen der hier vorliegenden Analyse vergleichbar (McIntosh et al., 2013).

Davon abgesehen widersprechen die eben genannten Ergebnisse für FA bzw. RD den Befunden einiger anderer Studien bezüglich der grundlegenden Richtung der Assoziation zwischen Neurotizismus und Mikrostruktur der weißen Substanz. Schließlich konnten bereits mehrere Autoren eine Assoziation von Neurotizismus mit verminderter Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz zeigen (Bjørnebekk et al., 2013; McIntosh et al., 2013; Mincic, 2015). Es wurde jedoch ebenfalls eine fehlende oder zumindest in Anteilen positive Assoziation zwischen FA und Neurotizismus bei Gesunden beschrieben (Madsen et al., 2012; Privado et al., 2017; Rodriguez et al., 2019; Xu & Potenza, 2012).

Ein Ansatz zur Erklärung dieser im Dissens zu weiten Teilen der bisherigen Literatur stehenden Ergebnisse für die frontotemporal gelegenen Trakte (UF, IFOF) könnte sich aus der Zusammensetzung der Stichprobe der Teilkohorte ergeben. Aufgrund der Assoziation von höherem Alter mit erniedrigter FA (Lawrenz et al., 2016) könnte man,

abhängig vom Alter der untersuchten Stichprobe, eine Änderung der Richtung der Assoziation von Neurotizismus und FA erwarten. In der vorliegenden Studie erfolgte die Analyse einer Stichprobe gesunder, relativ junger Probanden (Durchschnittsalter Probanden Teilkohorte: 33 Jahre), und im jungen Erwachsenenalter steigt die FA zunächst an (Snook, Plewes, & Beaulieu, 2007). Eine Veränderung im Sinne einer gering positiven Assoziation von Neurotizismus und FA, wie sie sich in den vorliegenden Ergebnissen der DTI-Analyse zeigt, scheint also im Vergleich mit Analysen deutlich älterer Stichproben mit einem Durchschnittsalter von 49 (Bjørnebekk et al., 2013) bzw. 72 Jahren (McIntosh et al., 2013) durchaus plausibel. Interessanterweise zeigen Analysen wie die bereits erwähnte Arbeit von Madsen (2012) mit deutlich jüngeren Stichproben (medianes Alter der Probanden: 27 Jahre) partiell positive Assoziationen von Neurotizismus und FA. In einer älteren Stichprobe mit im Durchschnitt niedrigeren Werten für FA ist eine negative Assoziation von FA und Neurotizismus also wahrscheinlicher als in einer jüngeren Stichprobe mit durchschnittlichen höheren Werten für FA. Zwar wird ein Teil des Alterseinflusses auf die Beziehung zwischen Neurotizismus und FA durch die lineare Alterskorrektur statistisch ausgeglichen, zwischen dem Alter und der FA besteht jedoch ein eher nonlinearer Zusammenhang. Insbesondere die Veränderung der FA in unterschiedlichen Trakten divergiert im Alter, so zeigen Assoziationstrakte einen deutlicheren Abfall der FA als etwa kommissurale Trakte (Bender, Völkle, & Raz, 2016). Die lineare Alterskorrektur kann also die vielschichtigen altersbedingten Veränderungen der FA, sowohl auf das gesamte Gehirn als auch auf die verschiedenen Trakte bezogen, nur bedingt ausgleichen.

Ein weiterer grundsätzlicher Aspekt, der die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zu älteren Studien erklären könnte, ist eine gewisse Varianz der jeweils verwendeten Stichprobe mit Blick auf die Neurotizismus-Scores: Die zufällige Auswahl der Probanden könnte zu vergleichsweise geringen oder auch hohen Schwankungen in der Ausprägung dieser Persönlichkeitseigenschaft führen, und so die Vergleichbarkeit mit anderen Stichproben beeinträchtigen. Dies lässt sich allerdings nur schwer überprüfen, da in den Referenzarbeiten zum Teil mit von dieser Arbeit abweichenden

Neurotizismus-Scores gearbeitet wurde (Bjørnebekk et al., 2013; Booth et al., 2014). Die Divergenz der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen von McIntosh (2013), welche einen negativen Zusammenhang zwischen Neurotizismus und der FA zeigen, kann dies jedoch nicht erklären. Hier findet sich eine im Hinblick auf die Neurotizismus-Werte der Probanden durchaus vergleichbare Stichprobe.

In dieser Analyse der weißen Substanz zeigen sich bezüglich der FA auf Cluster-Ebene in einigen weiteren Regionen signifikante Cluster (ATR, ILF). Diese werden in den Ergebnissen gemittelter FA-Werte nicht bestätigt, da die pro Trakt gemittelten Werte nur eingeschränkt sensitiv für Veränderungen in einzelnen Voxeln bzw. Voxel-Clustern sind. Diese Cluster in Trakten wie der ATR bzw. dem ILF zeigen allerdings – wenngleich die hier gefundenen positiven Korrelationen nicht auf Ebene der pro Trakt gemittelten FA bestätigt werden können – dass die Assoziation zwischen FA und Neurotizismus möglicherweise nicht auf definierte Hirnregionen wie beispielsweise das limbische System eingegrenzt werden kann. Auch wenn im Besonderen die Ergebnisse der rechten Hemisphäre in grauer und weißer Substanz die Relevanz des limbischen Systems als neuroanatomisches Neurotizismus-Korrelat bestätigen, so implizieren die Ergebnisse der Analyse der weißen Substanz auf Voxel-Ebene eine eher „globalere“ Assoziation von Neurotizismus und Mikrostruktur der weißen Substanz, wie sie bereits durch andere Autoren beschrieben wurde (Bjørnebekk et al., 2013).

Der Fokus dieser Diskussion soll auf den Ergebnissen der pro Trakt gemittelten FA liegen. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die pro Trakt gemittelten FA-Werte räumlich weniger exakte Aussagen bezüglich Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz ermöglichen als die Voxel-basierte Analyse der FA, allerdings erlaubt diese vereinfachte Darstellung eine auch anatomisch übersichtlichere Abhandlung der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit. Diesen Umstand gilt es bei der Interpretation der nun diskutierten signifikanten Trakte zu beachten.

Die folgenden Abschnitte widmen sich den konkreten Ergebnissen in den einzelnen Regionen der weißen Hirnsubstanz. Dabei sollen hier die Korrelationen zwischen FA

und Neurotizismus auch kurz vor dem Hintergrund funktioneller Aspekte erörtert werden.

Die vorliegenden Befunde für das Cingulum empfehlen die Erörterung dieses Neurotizismus-Korrelats aus funktioneller Sicht, sie lassen auch einen Vergleich mit anderen Persönlichkeitstheorien und deren Bildgebungskorrelaten zu. Eine erhöhte Integrität der Mikrostruktur des Cingulums bei erhöhtem Depressionsrisiko scheint auch vor dem Hintergrund passend, als dass hier grundlegende Funktionen wie etwa Aufmerksamkeit verortet sind (Bubb, Metzler-Baddeley, & Aggleton, 2018; Takahashi et al., 2010) und Aufmerksamkeit im Sinne von einem aufmerksamen bzw. bewussten Verhalten das Risiko erhöhen kann, an Depression zu erkranken (Iani, Lauriola, Cafaro, & Didonna, 2017).

Dieser Befund ist insofern auch mit anderen biopsychologischen Persönlichkeitstheorien zu vereinbaren, als dass in der vorliegenden Arbeit mit dem Cingulum ein Bestandteil des limbischen Systems als neuroanatomisches Korrelat des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors bestätigt wurde. So postulierte bereits Eysenck (1953) in seiner dreidimensionalen Persönlichkeitstheorie die Bedeutung des limbischen Systems als biologische Grundlage von Neurotizismus. Neuromorphologische Studien zu Cloningers *harm avoidance* stützen ebenfalls die Bedeutung vieler Bestandteile des limbischen Systems wie etwa des Cingulums bzw. frontolimbischer Assoziationstrakte als wichtiges Korrelat neurotischer Persönlichkeitszüge, wenngleich die Assoziationen zwischen *harm avoidance* und FA hier negativer Natur waren (Westlye et al., 2011).

Ein Vergleich der hirnmorphologischen Korrelate der Persönlichkeitsfaktoren *harm avoidance* und Neurotizismus erlaubt auch weitere Rückschlüsse in Bezug auf die relative Eignung der beiden Persönlichkeitsmodelle zur Untersuchung neurobiologischer Ursachen von Persönlichkeitsunterschieden. So korreliert *harm avoidance* nicht nur stark positiv mit sämtlichen Facetten des Neurotizismus-Faktors<sup>25</sup> der NEO-Fragebögen (De Fruyt et al., 2000), auch die neuroanatomischen Korrelate

---

<sup>25</sup> Davon ausgenommen ist die Neurotizismus-Facette Impulsivität.

dieser beiden Faktoren zeigen Überschneidungen (Mincic, 2015). Dies zeigt, dass auch das lexikalisch begründete FFM von Costa und McCrae (1992) es erlaubt, biologische Korrelate interindividueller Persönlichkeitsunterschiede zu erfassen, auch wenn es sich hierbei im Unterschied zu Cloningers Persönlichkeitstheorie (1993) nicht um einen biopsychologischen Ansatz handelt. Entgegen der Annahme Cloningers, die reine Faktorenanalyse sei kein geeignetes Modell, um in Bezug auf biologische Ursachen von Persönlichkeitsunterschieden reliable Aussagen treffen zu können (Amelang et al., 2006, S. 315), scheint also hier der Vergleich neurobiologischer Korrelate von Neurotizismus bzw. *harm avoidance* hinsichtlich mikrostruktureller Veränderungen der weißen Substanz diese Annahme zumindest zu relativieren.

Die in dieser Arbeit beobachtete positive Assoziation zwischen FA und erhöhten Werten für Neurotizismus, also u. a. auch erhöhtem Depressionsrisiko, erscheint auch vor dem Hintergrund klinischer Bildgebungsanalysen kontrovers: In klinischen Stichproben konnte größtenteils eine verminderte FA detektiert werden, wie eine Analyse einer Stichprobe nicht medikamentös behandelter Patienten mit der Erstdiagnose MDD hinsichtlich mikrostruktureller Veränderungen zeigen konnte (Chen et al., 2017). Auch in Untersuchungen von Patienten mit bipolarer Störung zeigten sich über viele verschiedene Hirnregionen verteilt negative Assoziationen zwischen Neurotizismus und Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz, unter anderem in frontolimbischen Trakten (Bauer et al., 2016; Nortje, Stein, Radua, Mataix-Cols, & Horn, 2013). Demnach finden sich auch in klinischen Stichproben anatomische Überschneidungen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit, u. a. im UF, ILF, frontooccipitalen Trakten sowie der ATR (vgl. 3.1 Ergebnisse Teilkohorte) (Nortje et al., 2013; van Velzen et al., 2020; Xia et al., 2018). Wenngleich also sich die grundlegende Richtung der Assoziation zwischen FA und den soeben genannten Trakten in klinischen Stichproben unterscheidet, so scheinen diese Trakte doch eine gewisse Rolle in der Pathogenese affektiver Störungen zu spielen.

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass diese beiden punktuellen Beobachtungen – erhöhte FA bei gesteigertem Depressionsrisiko und verminderte FA bei manifester

Erkrankung – Ausdruck einer evtl. nicht-linearen Entwicklung der Assoziation zwischen Neurotizismus und Integrität der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz im Laufe einer psychiatrischen Erkrankung wie z.B. Depression sind. Subklinische Ausprägungen von Neurotizismus würden folglich positiv, manifeste Erkrankungen wie z.B. Depression oder bipolare Störung negativ mit der Integrität der weißen Hirnsubstanz bzw. der FA korrelieren. Eine solche möglicherweise nicht-lineare Beziehung von (sub-)klinischen Symptomen in verschiedenen Ausprägungen und Hirnstruktur postulierte bereits Besteher (2018), wenngleich in dieser Arbeit subklinische Agoraphobie und Volumenänderungen der grauen Substanz untersucht wurden.

Bei den soeben genannten Überlegungen gilt es jedoch zu beachten, dass nicht jeder Proband mit erhöhtem Neurotizismus-Score auch im weiteren Verlauf klinisch an einer affektiven Störung erkrankt. Daraus folgt, dass sich Ergebnisse aus subklinischen nicht direkt auf klinische Stichproben übertragen lassen, ein direkter Vergleich der Korrelate also eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt.

Die soeben diskutierten Ergebnisse bezüglich der pro Trakt gemittelten FA werden durch stringente Ergebnisse der pro Trakt gemittelten RD-Werte bestätigt: Im IFOF in beiden Hemisphären sowie im UF in der linken Hemisphäre finden sich positive Korrelationen zwischen FA und Neurotizismus und negative Korrelationen zwischen RD und Neurotizismus. Dies entspricht einer erhöhten Konnektivität der Trakte der weißen Hirnsubstanz in den eben genannten Trakten (IFOF, UF\_L) bei gleichzeitig stärkerer Myelinisierung, widerspricht allerdings den Befunden anderer Autoren (Bjørnebekk et al., 2013). Es stehen sich also, auch nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie, gewissermaßen zwei verschiedene „Entwürfe“ der Assoziation von Neurotizismus und Mikrostruktur der weißen Substanz gegenüber: Neurotizismus und höhere FA bzw. niedrigere RD vs. Neurotizismus und niedrigere FA bzw. höhere RD. Vereinfacht könnte man diese gegensätzlichen Ergebnisse mit der folgenden Frage zusammenfassen: Ist Neurotizismus bei Gesunden mit erhöhter oder verminderter Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz assoziiert?

Um diese Frage letztendlich zu klären, bedarf es weiterer Replikationsstudien in möglichst großen Stichproben Gesunder; die Samples in den Referenzarbeiten der Literatur sind oft zu inhomogen, sowohl die Anzahl der Probanden als auch die Erhebungsmethoden wie die Erfassung von Neurotizismus betreffend (s. S. 58, 59). Die Verallgemeinerbarkeit und damit Vergleichbarkeit der detektierten Assoziationen mit den Ergebnissen anderer Studien ist folglich stark eingeschränkt.

Zurück zu den im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnissen:

In der Zusammenschau legt die Deckungsgleichheit der Befunde der Teilkohorte, was deren anatomische Lokalisation betrifft, nahe, dass die RD als indirektes Maß für die Myelinisierungsdicke der Axone neben der FA ein weiterer wichtiger Parameter zur spezifischen Beschreibung der neuronalen Korrelate der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus ist. Schließlich konkretisiert die RD die Befunde für die FA hinsichtlich der Diffusionsrichtung; sie ermöglicht definitionsgemäß eine exaktere anatomische Aussage im Hinblick auf die Myelinisierungsdicke der Axone in den untersuchten Trakten (Alexander et al., 2007; Ranzenberger & Snyder, 2020). Es empfiehlt sich also, die RD bei weiteren Diffusionsbildgebungs-basierten Studien zur Erforschung der Neurotizismus-Korrelate des menschlichen Gehirns als Parameter miteinzuschließen, auch da in der aktuellen Studienlage noch wenig Evidenz für Neurotizismus-Korrelate hinsichtlich der RD bei Gesunden besteht. Inwieweit die in dieser Studie beobachtete positive Assoziation von Myelinisierungsdicke der Axone und Neurotizismus tatsächlich den Stellenwert eines subklinischen, hirnmorphologisch relevanten Korrelats besitzt, ist also nicht abschließend zu beantworten und bedarf weiterer Replikation. Die Herausforderung wird in Zukunft sein, einen möglichen Einfluss der Myelinisierungsdicke auf das Risiko, an Depression oder anderen affektiven Störungen zu erkranken, zu bestätigen, auch hinsichtlich der genauen Lokalisation der Myelinisierungsveränderungen.

Anders stellt sich die Studienlage im Bereich von mit Neurotizismus assoziierten psychiatrischen Erkrankungen dar, es liegen hierzu zahlreiche Arbeiten vor.

Insbesondere bei klinisch manifester Depression konnten erhöhte Werte für RD, entsprechend einer verminderten Myelinisierung, nachgewiesen werden (Dillon, Gonenc, Belleau, & Pizzagalli, 2018; van Velzen et al., 2020; Xia et al., 2018). Es sei an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen, dass die grundlegende Tendenz einer abnehmenden Integrität der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz bei klinischer Neurotizismus-Ausprägung nicht spezifisch für Depression ist, sondern auch bei weiteren psychiatrischen Erkrankungen, u. a. affektiven Störungen, zu beobachten ist (van Velzen et al., 2020).

Bezogen auf die hier erhobene erhöhte Myelinisierung bei subklinischer Ausprägung von Neurotizismus könnte man – ähnlich wie bei den Befunden für die FA – in Anlehnung an die bereits erwähnte Hypothese Bestehers (2018) eine nonlineare Entwicklung der Assoziation zwischen Hirnstruktur und Neurotizismus im Verlauf von subklinischem zu klinischem Spektrum postulieren.

Inwiefern die in der vorliegenden Arbeit detektierte, zunächst positive Assoziation von Neurotizismus und Konnektivität bzw. Myelinisierung der weißen Substanz sich in das Bild einer „strukturellen Diskonnektion“ im Sinne einer zunehmenden, eher global angesiedelten Degeneration der Hirnstruktur im Laufe einer psychiatrischen Erkrankung (Liao et al., 2013; van Velzen et al., 2020) einfügt, bleibt unklar. Gegen eine schlichte statistische Koexistenz von subklinisch positiver bzw. klinisch negativer Korrelation zwischen Neurotizismus Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz spricht allerdings die jeweils erhebliche anatomische Überschneidung der Ergebnisse.

## **4.2 Neurotizismus und graue Substanz**

Die zweite Hypothese kann nicht oder nur eingeschränkt bestätigt werden: Weder auf Ebene der kortikalen Dicke, der Gyrifizierung, noch des kortikalen Volumens können FWE-korrigiert signifikante, mit Neurotizismus korrelierende Cluster identifiziert werden.

Allerdings finden sich, wie bereits im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt, rechtshemisphärisch im medial orbitofrontalen Cortex, mittleren frontal rostralen



Cortex, im superior temporalen Cortex sowie im superior frontalen Cortex unkorrigiert signifikante, die kortikale Dicke betreffende Cluster ( $p < 0,001$ , peak-level), welche durchweg positiv mit Neurotizismus korrelieren.

Aufgrund der anatomisch interessanten Lage einiger der eben aufgezählten Cluster, insbesondere in der Zusammenschau mit den Befunden der weißen Substanz, werden diese hier in die Diskussion miteinbezogen, auch wenn sie nur unkorrigiert Signifikanz zeigen konnten.

Die positiven Korrelationen zwischen Neurotizismus und kortikaler Dicke im superior temporalen bzw. frontalen Cortex replizieren die Ergebnisse vorangegangener Studien (Riccelli, Toschi, Nigro, Terracciano, & Passamonti, 2017). Die Befunde bezüglich des OFC sind zwar bezüglich der Richtung der Assoziation zwischen Neurotizismus und Hirnstruktur inkongruent zu den bisherigen Befunden der Literatur (Kapogiannis et al., 2013), jedoch kohärent zu den in der vorliegenden Arbeit erhobenen DTI-Befunden der weißen Substanz. Bei erhöhter Konnektivität wäre eine verminderte kortikale Dicke in den hier durch den UF verstärkt miteinander verbundenen frontalen bzw. temporalen Arealen widersprüchlich; und eine strukturelle Assoziation zwischen beeinträchtigter Konnektivität und verminderter kortikaler Dicke der untereinander verbunden Hirnareale konnte in Bildgebungsstudien bereits nachgewiesen werden (Cheng et al., 2015). Demzufolge ist die Annahme einer Änderung der kortikalen Dicke von Hirnregionen, welche wie in der hier vorliegenden Arbeit verstärkt miteinander verbunden sind, bei gleichzeitig veränderter Konnektivität plausibel.

Die Inkongruenz des Befundes einer positiven Korrelation zwischen der kortikalen Dicke des rechten medial orbitofrontalen Cortex und Neurotizismus mit den Befunden der bisherigen Literatur (Kapogiannis et al., 2013; Rauch et al., 2005) könnte nicht unwesentlich durch unterschiedliche Charakteristika der jeweils analysierten Stichproben bedingt sein. So weicht die Größe der jeweils analysierten Stichproben bzw. der Altersdurchschnitt der Probanden in den soeben genannten Referenzarbeiten erheblich von der hier untersuchten Gesamtkohorte ab: Rauch (2005) verwendete eine sehr kleine Stichprobe, die mit  $n < 100$  ebenfalls eher geringe Größe des Samples von

Kapogiannis (2013) weist einen Altersdurchschnitt von 72 Jahren (vs. 32 Jahre in der hier untersuchten Gesamtkohorte) auf. Insbesondere die erheblichen Altersdifferenzen sind insofern relevant, als dass mit zunehmendem Alter eine Abnahme von Parametern wie der kortikalen Dicke zu beobachten ist (Zheng et al., 2019). Wie schon bei der DTI-Analyse der Teilkohorte könnte also hier die Zusammensetzung der Gesamtkohorte, das durchschnittliche Alter der Probanden betreffend, Einfluss auf die Korrelation zwischen Neurotizismus und kortikaler Dicke nehmen.

Die nun folgenden Abschnitte widmen sich der Erläuterung und Einordnung der Ergebnisse der grauen Substanz aus der Perspektive der im OFC verorteten Hirnfunktionen. Dabei steht die vielschichtige Verflechtung von Persönlichkeit, Hirnstruktur und Hirnfunktion im Vordergrund.

Insbesondere die Lokalisation der Cluster im medial orbitofrontalen Cortex verdient dabei besondere Aufmerksamkeit, schließlich ist diese Hirnregion nach Rajmohan (2007) Bestandteil des sog. vorderen limbischen Netzwerks. Dies stellt ein Konstrukt dar, welches sich u. a. aus präfrontalen Cortexarealen sowie subkortikalen Strukturen wie dem Striatum, der Amygdala und dem Thalamus zusammensetzt und funktionell an der Verarbeitung bzw. dem Ausagieren von Emotionen beteiligt ist (Rajmohan & Mohandas, 2007). Auch Rudebeck (2011) weist dem OFC eine entscheidende Funktion u. a. in der Emotionsregulation zu. Da diese Hirnregion hinsichtlich ihrer kortikalen Dicke bei erhöhten Werten für Neurotizismus in der vorliegenden Arbeit verändert ist, impliziert dies auch eine mögliche Veränderung hinsichtlich ihrer soeben genannten Funktion. Differenzen in emotionalem Verhalten als Folge veränderter Emotionsregulation können durch Persönlichkeitsunterschiede bedingt sein, auch solche innerhalb des FFM (Costa & McCrae, 1992). Das strukturelle Neurotizismus-Korrelat im medial orbitofrontalen Cortex lässt sich also mit den dort verorteten Hirnfunktionen durchaus in Einklang bringen. Zusätzliche funktionelle Aufgaben des OFC liegen u. a. bei Entscheidungsfindungsprozessen, dem Erlernen sowie der Antizipation emotionalen Verhaltens (Kringelbach, 2005). Darüber hinaus besteht

weiterhin die etwas ältere Hypothese einer Funktion des OFC im Sinne einer inhibitorischen Kontrolle des menschlichen Verhaltens (Dias, Robbins & Roberts, 1996; Jones & Mishkin, 1972), später wurden auch in Bildgebungsstudien Assoziationen zwischen kortikaler Dicke im Bereich des OFC und Impulskontrolle beschrieben (Jiang et al., 2016).

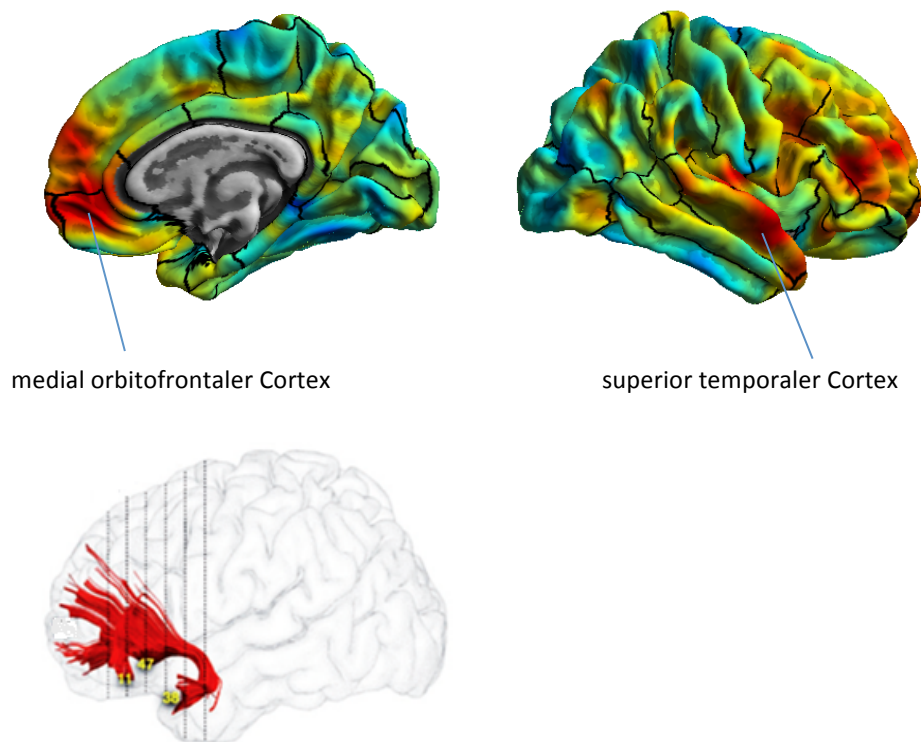
Diese funktionellen Aspekte finden sich zu einem wesentlichen Anteil auch in den NEO-Fragebögen wieder, so beschreiben u. a. Items wie z.B. „Ängstlichkeit (N1)“ Aspekte der Antizipation emotionalen Verhaltens, wie Kringelbach (2005) sie im OFC verortete. Auch Impulskontrolle im Sinne der Fähigkeit, eigene Gefühle zu kontrollieren wird durch das Item „Impulsivität (N5)“ abgebildet (Amelang et al., 2006, S. 280). Eine Assoziation von Neurotizismus mit strukturellen Veränderungen im OFC erscheint vor diesem Hintergrund schlüssig, auch wenn in der hier vorliegenden Studie zur Erhebung der Neurotizismus-Scores die Kurzform des NEO-PI-R verwendet wurde (die Items „N1: Ängstlichkeit / N5: Impulsivität“ stammen aus dem NEO-PI-R).

Die Bedeutung des OFC als strukturelles Korrelat eines erhöhten Neurotizismus-Scores und somit erhöhten Depressionsrisikos wird in der Literatur durch ähnliche Befunde fMRT-basierter Analysen bestätigt: Opel (2017) konnte nachweisen, dass insbesondere der mediale OFC funktionell mit dem Erkrankungsrisiko für Depressionen verbunden ist. Es zeigte sich bei erhöhtem Depressionsrisiko eine veränderte Funktionalität dieses Hirnareals im Sinne einer Aktivierung als Reaktion auf negative äußere Stimuli (Opel et al., 2017).

Zurück zu strukturellen Aspekten der in der vorliegenden Arbeit detektierten Ergebnisse:

Zumindest der Verdacht eines strukturellen Zusammenhangs zwischen den Befunden für die FA des rechten UF und denen der rechtshemisphärischen kortikalen Dicke kann im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit statistisch erhärtet werden: Neben dem optischen bzw. anatomischen Nachweis einer erhöhten kortikalen Dicke im Ansatzgebiet des rechten Fasciculus Uncinatus (s. Abb. 14) korreliert die gemittelte FA des rechten Fasciculus Uncinatus signifikant mit der mittleren kortikalen Dicke im

medial orbitofrontalen bzw. superior temporalen Cortex (s. 3.2 Ergebnisse Gesamtkohorte, Tabelle 8). Es sei hier darauf hingewiesen, dass der UF den OFC mit dem anterior temporalen Cortex verbindet (Von Der Heide, Skipper, Klobusicky, & Olson, 2013); die hier ermittelten signifikanten Cluster der kortikalen Dicke entsprechen also nicht exakt den anatomisch definierten Ansätzen des UF.



**Abbildung 14:** Kortikale Dicke und UF

Dargestellt sind oben im Bild signifikante Cluster der kortikalen Dicke mithilfe des Desikan DK40 Atlas aus der CAT12-Toolbox (Desikan et al., 2006), unten der Verlauf und Ansätze des UF in BA<sup>26</sup> 11, 47 (OFC) und 38 (anterior temporalen Cortex).

Quelle: Kortikale Dicke (oben) eigene Darstellung, UF (unten) modifiziert nach *Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis* (Von Der Heide et al., 2013).

<sup>26</sup> BA = Brodmann-Areal

Um zu bewerten, inwiefern diese rechtshemisphärische Befundkonstellation in weißer und grauer Hirnsubstanz auch als funktionell bedeutsamer Zusammenhang im Sinne eines „Neurotizismus-Netzwerks“ zu interpretieren ist, empfehlen sich weitere Studien unter Ergänzung weiterer geeigneter MRT-Modalitäten (fMRT, u. a.).

### **4.3 Schlussfolgerung**

Bislang existieren zahlreiche Versuche, die neuronalen Korrelate des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors auf Ebene der Diffusionsbildgebung, im Besonderen der FA, zu untersuchen und anatomisch einzugrenzen. Dieser Anspruch einer exakteren anatomischen Eingrenzung von mit Neurotizismus assoziierten Hirnregionen kann mit der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt erfüllt werden, schließlich korrelieren hier viele verschiedene Hirnregionen hinsichtlich der FA positiv mit Neurotizismus. Die Annahme einer anatomisch eher globaleren Verteilung solcher Korrelate wie sie schon vorausgegangene Arbeiten zeigen konnten wird durch die vorliegenden Ergebnisse, zumindest bezogen auf die weiße Hirnsubstanz, bestätigt. Vielmehr gewinnt die grundsätzliche Frage nach der Richtung der Assoziation zwischen neurotischer Persönlichkeit und Hirnstruktur bei Gesunden – sei es wie in dieser Arbeit die FA, RD oder die kortikale Dicke – an Bedeutung. Diesbezüglich sind gegensätzliche Ergebnisse in Vergleichsarbeiten möglicherweise durch Unterschiede in der Alterszusammensetzung, Selektionseffekte durch überzufällig gering variierende Neurotizismus-Werte der einzelnen Probanden und Größe der jeweils analysierten Stichproben mit bedingt und sollten folglich bei Vergleichen mit zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden.

Die in der Gesamtkohorte detektierten Ergebnisse zu den ebenfalls positiven Assoziationen zwischen Neurotizismus und kortikaler Dicke zeigen nur unkorrigiert Signifikanz, stimmen jedoch von der Lokalisation her weitgehend mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur überein. Der auch statistisch bestärkte Verdacht einer möglichen strukturellen Verbindung von FA und kortikaler Dicke in den entsprechenden Hirnregionen (FA im UF, kortikale Dicke im OFC und superior

temporalen Cortex) wirft die Frage nach möglichen funktionellen, mit Neurotizismus assoziierten substanzübergreifenden Veränderungen auf. Zur Evaluation dieser Frage empfiehlt sich die Ergänzung zukünftiger Bildgebungsstudien um geeignete Modalitäten (ggf. fMRT).

Der Vergleich der erhobenen Bildgebungskorrelate bei subklinischem Neurotizismus (gesunde Probanden) mit den Ergebnissen in Stichproben von klinisch relevanter Neurotizismus-Ausprägung (MDD, BPD, Angsterkrankungen) suggeriert eine nonlineare Assoziation zwischen Neurotizismus und Hirnstruktur im Verlauf einer psychiatrischen Erkrankung: Es liegen positive Korrelationen zwischen Neurotizismus und Integrität der Hirnstruktur der weißen Substanz bzw. kortikaler Dicke bei Gesunden, negative Korrelationen bei psychiatrisch erkrankten Stichproben vor. Inwieweit diese Befundkonstellation als Indiz für eine neuronale, eher globale Degeneration im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen gewertet werden sollte und in welchem Verhältnis dazu die hier erhobenen, positiven Assoziationen zwischen Neurotizismus und FA stehen, ist bislang ungeklärt.

#### **4.4 Limitationen**

Im folgenden Abschnitt sollen kurz die wesentlichen Aspekte möglicher methodischer und technischer Limitationen dieser Arbeit aufgeführt und erörtert werden.

##### **4.4.1 Bildgebungsanalyse**

Bei der Analyse der weißen Hirnsubstanz besteht eine wesentliche Limitation darin, dass TBSS zur Definition des *mean\_FA\_skeleton* einen Algorithmus nutzt, der die Peripherie der einzelnen Fasertrakte vernachlässigt: Die Ergebnisse der einzelnen Analysen der Teilkohorte beziehen sich also nicht etwa auf die gesamte weiße Substanz im Sinne der Summe aller Fasertrakte, sondern vielmehr auf die Kerngebiete einzelner Trakte (Feldman et al., 2010; Smith et al., 2006).

Es kommt hinzu, dass bei Voxel-basierten Bildgebungsanalysen grundsätzlich angenommen wird, dass sich jeder Voxel einem bestimmten Trakt bzw. einer bestimmten Hirnstruktur zuordnen lässt. Ein und derselbe Voxel könnte jedoch prinzipiell Fasern verschiedener Trakte oder auch Anteile der grauen Substanz beinhalten, sog. Partialvolumina (s. 2.3.2 T1-Morphometrie und statistische Analyse). Dieses Problem wird bei Analysen mittels TBSS zwar durch Ermittlung der Voxel, welche möglichst im Zentrum der Trakte liegen, also gewissermaßen die „pure FA eines Traktes“ beinhalten, weitgehend vermieden (Smith et al., 2006). Insbesondere in kleinen Trakten, in welchen der Trakt dünner als der untersuchte Voxel selbst ist, kann es jedoch zu solchen Partialvolumen-Effekten kommen. Hier könnte die FA durch den Trakt umgebendes Gewebe innerhalb eines Voxels verfälscht werden (Smith et al., 2006).

Auch bei der Interpretation von FA-Werten in Gebieten, in denen sich einzelne Trakte kreuzen, ist Vorsicht geboten. An der Kreuzungsstelle von verschiedenen Trakten könnten sich vereinfacht ausgedrückt die FA-Werte des „stärkeren“ Traktes durchsetzen. Je nachdem in welchem quantitativen Verhältnis sich der gerade untersuchte Trakt zu dem Kreuzenden befindet, kann daraus also fälschlicherweise eine scheinbare Erhöhung oder Erniedrigung von FA-Werten im jeweiligen Trakt resultieren (Jones et al., 2005; Smith et al., 2006). Dieses Phänomen könnte die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinträchtigen, insbesondere in Hirnregionen nahe der kreuzenden Anteile des UF bzw. IFOF (Von Der Heide et al., 2013).

Darüber hinaus können grundsätzlich Kopfbewegungen der Probanden im MRT die Messergebnisse verfälschen. Solch eine Beeinflussung des letztendlichen Untersuchungsergebnisses kann trotz statistischer Ausgleichsversuche nicht ausgeschlossen werden (Smith et al., 2006).

Bei den VBM-Analysen der grauen Substanz gibt es ähnliche technische Schwierigkeiten: Vor der Extraktion der grauen Substanz muss, wie bereits im Methodenteil erwähnt, jeder Gewebetyp im menschlichen Gehirn (CSF, GM,

Schädelkalotte, WM) anhand unterschiedlicher, im jeweiligen Gewebe spezifischer Graustufen identifiziert werden. Es gibt allerdings Überschneidungen zwischen den einzelnen Geweben, so können manche Graustufen nicht eindeutig dem jeweiligen Gewebe zugeordnet werden. Mit dem Einsatz von sog. Wahrscheinlichkeitskarten (s. 2.3.2 T1-Morphometrie und statistische Analyse) wird die Fehlerrate bei der Zuordnung einzelner Voxel allerdings reduziert (Ashburner & Friston, 2005).

#### **4.4.2 Fünf-Faktoren-Modell (FFM) / NEOFFI**

Ein grundsätzlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die uneinheitliche Definition der fünf Faktoren, so bestehen je nach Autor zum Teil unterschiedliche Bezeichnungen für die einzelnen Faktoren (Amelang et al., 2006, S. 286). Auch die Frage, ob sich die menschliche Persönlichkeit überhaupt mit genau fünf Faktoren umfassend beschreiben lässt, ist Gegenstand der Kritik am FFM (Amelang et al., 2006, S. 286).

Doch auch in der praktischen Anwendung der aus dem FFM abgeleiteten Fragebögen bestehen einige Fehlermöglichkeiten. So scheint es möglich, dass bei der Erfassung von Neurotizismus durch den NEO-FFI-Fragebogen die Struktur dieser Kurzfassung des NEO-PI-R-Fragebogens Einfluss auf die Antworten der Probanden nimmt, etwa in der Form, dass die Items die unterschiedlichen Facetten der individuellen Persönlichkeit nicht differenziert genug abbilden.

Um einer zu ungenauen Erfassung der einzelnen Persönlichkeitsfacetten vorzubeugen, wurde im Rahmen der vorgegebenen Items eine fünf-stufige Likert-Skala (starke Ablehnung, Ablehnung, neutral, Zustimmung, starke Zustimmung) gewählt. Diese soll eine differenziertere Beantwortung der einzelnen Items als beispielsweise eine „ja / nein“-Antwortstruktur ermöglichen. Zusätzlich schränkt diese symmetrische Antwortstruktur das Risiko ein, die Probanden durch die Struktur der Antwortskala des Fragebogens in der (Selbst-) Bewertung der einzelnen Items zu beeinflussen (Costa & McCrae, 1992). Grundsätzliche Schwächen der Methode der Selbstevaluation bleiben selbstverständlich bestehen, vornehmlich in Form mangelnder Fähigkeiten der



Probanden, sich selbst ausreichend differenziert beschreiben zu können (Dupuis et al., 2017).

## 5 Zusammenfassung

Neurotizismus ist ein Persönlichkeitsfaktor, der u. a. für affektive Störungen (MDD, BPD) den klinischen Stellenwert eines „Vulnerabilitätsmarkers“ besitzt. In den vergangenen Jahren der Erforschung neurobiologischer Korrelate dieses *Traits* konnten mittels MRT-Bildgebung neben zahlreichen Negativbefunden insbesondere in frontotemporalen Trakten Assoziationen mit Neurotizismus detektiert werden. Auf kortikaler Ebene sind als wesentliche Neurotizismus-Korrelate der medial orbitofrontale Cortex sowie der präfrontale Cortex zu nennen. Vor dem Hintergrund der zahlreichen Negativbefunde bleibt die Frage nach grundlegenden neuroanatomischen Neurotizismus-Korrelaten in der MRT-Bildgebung bislang ungeklärt. Ebenso fehlt in der aktuellen Literatur ein Konsens hinsichtlich der konkreten Lokalisation dieser möglichen Neurotizismus-Korrelate. Ziel dieser Studie ist die multimodale, MRT-basierte Untersuchung von neuronalen Korrelaten des Neurotizismus-Persönlichkeitsfaktors in grauer und weißer Hirnsubstanz in einer großen Stichprobe Gesunder.

In der vorliegenden Stichprobe wurde die graue Substanz mittels oberflächen- bzw. volumenbasierter Bildgebungsanalyse hinsichtlich des kortikalen Volumens, der kortikalen Dicke sowie der Gyrfizierung (Gesamtkohorte,  $n = 670$ ) untersucht, in einer Subgruppe davon ebenfalls die weiße Substanz mittels Diffusionsbildgebung (Teilkohorte,  $n = 570$ ). Hier waren die Parameter FA (fraktionale Anisotropie) und RD (radiale Diffusivität) Gegenstand der Analyse. Es wurde TBSS zur Analyse der weißen Substanz und SPM12 / CAT12 zur Untersuchung der grauen Substanz verwendet. Die Neurotizismus-Scores der Probanden wurden unter Verwendung des NEO-FFI-Fragebogens erhoben.

In der Teilkohorte korrelierte Neurotizismus unter statistischer Kontrolle von Alter, Geschlecht und Standort der Messung positiv mit den pro Trakt gemittelten FA-Werten im rechten Cingulum, rechten bzw. linken Fasciculus frontooccipitalis inferior, rechten

bzw. linken Fasciculus Uncinatus, mit den pro Trakt gemittelten RD-Werten negativ im linken Cingulum, rechten bzw. linken Fasciculus frontooccipitalis inferior sowie linken Fasciculus Uncinatus. Auf Voxel-Ebene fanden sich ebenfalls FWE-korrigiert signifikante Cluster für FA zusätzlich in beiden Hemisphären in der Radiatio thalami anterior sowie im Fasciculus longitudinalis inferior. Auch hier zeigten sich durchweg positive Korrelationen von FA und Neurotizismus. In der Gesamtkohorte ergaben sich lediglich auf Ebene der kortikalen Dicke im Bereich der rechten Hirnhemisphäre im medial orbitofrontalen Cortex, superior temporalen, superior frontalen sowie im mittleren frontal rostralen Cortex unkorrigiert signifikante Cluster, welche ebenfalls positiv mit Neurotizismus assoziiert waren. In einer nachfolgenden Analyse korrelierten weiterhin die gemittelten Werte für die kortikale Dicke im rechten superior temporalen bzw. medial orbitofrontalen Cortex signifikant mit der gemittelten FA des rechten Fasciculus Uncinatus.

In dieser Studie sind erhöhte Neurotizismus-Werte also insgesamt mit höherer Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz (FA erhöht, RD erniedrigt) assoziiert. Aufgrund konträrer Ergebnisse vorangegangener Studien und der noch unzureichenden Datenlage hinsichtlich möglicher, mit Neurotizismus korrelierenden lokalen Veränderungen der RD bedarf dieses Ergebnis der Replikation. Hierbei gilt es die Zusammensetzung der jeweils untersuchten Stichprobe, insbesondere was Aspekte wie das Alter bzw. die Verteilung der Neurotizismus-Scores der Probanden anbetrifft, als möglichen Einflussfaktor auf die Richtung der Korrelation zwischen Neurotizismus und Parametern wie u. a. der FA zu beachten. Die Evaluation der Ergebnisse aus funktioneller Sicht zeigt eine Verflechtung von Persönlichkeit, Hirnstruktur und -funktion. Insbesondere im orbitofrontalen Cortex finden sich, neben strukturellen Korrelaten, am Beispiel von Emotionsregulation auch wichtige Funktionen für die Ausprägung von Neurotizismus. Die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund einer gegensätzlichen Richtung der Assoziation von Neurotizismus und Hirnstruktur in klinischen Stichproben bleibt problematisch. Eine nonlineare Entwicklung der Assoziation von Neurotizismus und Hirnstruktur im Verlauf einer psychiatrischen Erkrankung erscheint jedoch möglich.

## **Summary**

*Neuroticism is well known as a personality trait which enables us to predict individual vulnerability to suffer from affective disorders (MDD, BPD). Over the last years, MRI-based neuroimaging could provide evidence for lots of different parts of the human brain to correlate with this personality trait. White matter correlates are mostly localized in frontotemporal tracts. The orbitofrontal cortex and prefrontal cortex dominate as gray matter correlates of neuroticism. As many studies could not find any results, the question whether there are consistent correlates of neuroticism at all remains unclear. Further, there is no consensus on concrete localisations of possible correlates of neuroticism yet. The aim of this study is the MRI-based, multimodal analysis of human brain correlates of neuroticism in a large sample of healthy adults.*

*In our sample, the analysis of gray matter has been carried out using surface- / volume-based morphometry to measure cortical volume, cortical thickness and gyrification (Gesamtkohorte,  $n = 670$ ). Additionally, in a subgroup we performed diffusion tensor imaging (DTI) to analyse white matter (Teilkohorte,  $n = 570$ ), in particular FA (fractional anisotropy) and RD (radial diffusivity). White matter analysis was performed with TBSS, gray matter analysis was carried out using SPM12 / CAT12. Neuroticism was measured with the help of the NEO-FFI personality questionnaire.*

*In the subgroup (Teilkohorte), after controlling for age, sex and site, we found positive correlations between the averaged FA within a single tract and neuroticism in the right cingulum, the right and left inferior frontooccipital fasciculus, further in the right and left uncinate fasciculus. Measuring the averaged RD within a single tract, negative correlations with neuroticism were detected in the left cingulum, the right and the left inferior frontooccipital fasciculus and the left uncinate fasciculus ( $p \leq 0,05$ ). Regarding the voxel-wise DTI analysis, we additionally found positive correlations between neuroticism and FA in the anterior thalamic radiation and the inferior longitudinal fasciculus in both hemispheres. In our maingroup (Gesamtkohorte) results did not survive correction for family-wise error (FWE). Nevertheless, measures of cortical thickness in the right hemisphere showed uncorrected positive correlations with*

*neuroticism in the medial orbitofrontal cortex, the superior temporal, superior frontal and middle frontal rostral cortex. In a follow-up analysis, the mean vertex-values of cortical thickness in the superior temporal and medial orbitofrontal cortex revealed a significant correlation with the averaged FA in the right uncinate fasciculus.*

*The main result of this study reads as follows: people who tend to suffer from affective disorders as major depressive disorder or bipolar disorder, thus scoring high in neuroticism, show increased integrity of white matter microstructure (elevated FA, reduced RD). As this hypothesis is contrary to the results of former studies and local changes in RD in healthy adults scoring high on neuroticism are rarely investigated yet, it needs to be replicated. Future research needs to be aware of specific characteristics of the analyzed sample, such as aspects like the distribution of age or neuroticism-scores which may influence the direction of the association between neuroticism and imaging parameters like the FA. The linkage between personality, brain structure and function becomes very clear as regards the results in the orbitofrontal cortex. From a functional perspective, the orbitofrontal cortex contains in addition to the structural correlates also aspects like emotion regulation, which partly determine the amount of neuroticism. At least, there remain some difficulties when comparing our results with those in clinical samples with an oppositional direction of the association between neuroticism and brain structure. A possible explanation for this phenomenon could be a nonlinear development of the correlation between neuroticism and brain structure in the course of a mental disease.*

## 6 Literaturverzeichnis

- Alexander, A. L., Hurley, S. A., Samsonov, A. A., Adluru, N., Hosseinbor, A. P., Mossahebi, P., ... Field, A. S. (2011). Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains. *Brain Connectivity*, 1(6), 423–446. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0071>
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, 4, 316–329. <https://doi.org/10.1016/J.NURT.2007.05.011>
- Amelang, M., Bartussek, D., Stemmler, G., Hagemann, D. (2006). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. (H. Heuer, F. Rösler, & W. H. Tack, Eds.) (6. Auflage). Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Amin, N., Schuur, M., Gusareva, E. S., Isaacs, A., Aulchenko, Y. S., Kirichenko, A. V., ... Van Duijn, C. M. (2012). A genome-wide linkage study of individuals with high scores on NEO personality traits. *Molecular Psychiatry*, 17, 1031–1041. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.97>
- Araujo, J. M. G., Passos, M. B. dos, Molina, M. L., da Silva, R. A., & Souza, L. D. de M. (2016). Personality traits in the differentiation of major depressive disorder and bipolar disorder during a depressive episode. *Psychiatry Research*, 236, 75–79. <https://doi.org/10.1016/J.psychres.2015.12.029>
- Ashburner, J., & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning -

- A unified framework. *NeuroImage*, 6(3), 209–217.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0290>
- Ashburner, John, & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2000.0582>
- Ashburner, John, & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.02.018>
- Bagby, R. M., Bindseil, K. D., Schuller, D. R., Rector, N. A., Trevor Young, L., Cooke, R. G., ... T. Joffe, R. (1997). Relationship between the five-factor model of personality and unipolar, bipolar and schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 70(2), 83–94. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)03096-5](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(97)03096-5)
- Bammer, R. (2003). Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology*, 45(3), 169–184. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00303-0)
- Barlow, D. H., Ellard, K. K., Sauer-Zavala, S., Bullis, J. R., & Carl, J. R. (2014). The Origins of Neuroticism. *Perspectives on Psychological Science*, 9(5), 481–496.  
<https://doi.org/10.1177/1745691614544528>
- Barnett, J. H., Huang, J., Perlis, R. H., Young, M. M., Rosenbaum, J. F., Nierenberg, A. A., ... Smoller, J. W. (2011). Personality and bipolar disorder: Dissecting state and trait associations between mood and personality. *Psychological Medicine*, 41(8), 1593–1604. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002333>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series*

*B*, 103(3), 247–254. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1994.1037>

Bauer, I. E., Wu, M.-J., Meyer, T. D., Mwangi, B., Ouyang, A., Spiker, D., ... Soares, J. C. (2016). The role of white matter in personality traits and affective processing in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 80, 64–72. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.06.003>

Bender, A. R., Völkle, M. C., & Raz, N. (2016). Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *NeuroImage*, 125, 74–83. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.10.030>

Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>

Besteher, B., Squarcina, L., Spalthoff, R., Bellani, M., Gaser, C., Nenadić, I., & Brambilla, P. (2018). Subclinical Agoraphobia Symptoms and Regional Brain Volumes in Non-clinical Subjects: Between Compensation and Resilience? *Frontiers in Psychiatry*, 9, 541. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00541>

Bjørnebekk, A., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Grydeland, H., Torgersen, S., & Westlye, L. T. (2013). Neuronal correlates of the five factor model (FFM) of human personality: Multimodal imaging in a large healthy sample. *NeuroImage*, 65, 194–208. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.10.009>

Booth, T., Möttus, R., Corley, J., Gow, A. J., Henderson, R. D., Maniega, S. M., ... Deary, I. J. (2014). Personality, health, and brain integrity: The lothian birth cohort study



1936. *Health Psychology*, 33(12), 1477–1486.

<https://doi.org/10.1037/hea0000012>

Borkenau, P., & Ostendorf, F. (2008). *NEO-FFI - NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und Mc Crae* (2. Auflage). Hogrefe.

Bortz, J., & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (7. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Boyette, L.-L., Korver-Nieberg, N., Verweij, K., Meijer, C., Dingemans, P., Cahn, W., & de Haan, L. (2013). Associations between the Five-Factor Model personality traits and psychotic experiences in patients with psychotic disorders, their siblings and controls. *Psychiatry Research*, 210(2), 491–497.

<https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2013.06.040>

Brady, M. (2004). Basics of MRI: MRI image formation. *Department of Engineering Science, Oxford University*.

Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>

Cattell, R. B. (1945). The diagnosis and classification of neurotic states; a reinterpretation of Eysenck's factors. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 102, 576–589. <https://doi.org/10.1097/00005053-194512000-00005>

Chen, D., Meng, L., Pei, F., Zheng, Y., & Leng, J. (2017). A review of DNA methylation in depression. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical*

*Society of Australasia*, 43, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.022>

Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., ... Gong, Q. (2017). Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naïve major depressive disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 76, 179–187. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2017.03.011>

Cheng, B., Schulz, R., Bönstrup, M., Hummel, F. C., Sedlacik, J., Fiehler, J., ... Thomalla, G. (2015). Structural plasticity of remote cortical brain regions is determined by connectivity to the primary lesion in subcortical stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(9), 1507–1514. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.74>

Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44(6), 573–588. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800180093014>

Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., & Svrakic, D. M. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports*, 69(3), 1047–1057. <https://doi.org/10.2466/pr0.1991.69.3.1047>

Cloninger, C. Robert, Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975–990. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>

Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). The NEO Inventories. In *The NEO PI-R professional manual* (pp. 223–256). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.

- Cuijpers, P., van Straten, A., & Donker, M. (2005). Personality traits of patients with mood and anxiety disorders. *Psychiatry Research*, 133(2–3), 229–237.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.10.006>
- Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2012). Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, 65, 336–348.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>
- De Fruyt, F., Van De Wiele, L., & Van Heeringen, C. (2000). Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Personality and Individual Differences*, 29(3), 441–452.  
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00204-4](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00204-4)
- Debbané, M., & Barrantes-Vidal, N. (2015). Schizotypy from a developmental perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 41(Suppl 2), 386–395.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu175>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021>
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380, 69–72.  
<https://doi.org/10.1038/380069a0>
- Dillon, D. G., Gonenc, A., Belleau, E., & Pizzagalli, D. A. (2018). Depression is associated

with dimensional and categorical effects on white matter pathways. *Depression and Anxiety*, 35(5), 440–447. <https://doi.org/10.1002/da.22734>

Dupuis, M., Meier, E., Rudaz, D., Strippoli, M. P. F., Castelao, E., Preisig, M., ...

Vandeleur, C. L. (2017). Psychiatric symptoms and response quality to self-rated personality tests: Evidence from the PsyCoLaus study. *Psychiatry Research*, 252, 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.037>

Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ...

Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)

Eysenck, H. J. (1953). THE APPLICATION OF FACTOR ANALYSIS TO THE STUDY OF PERSONALITY: A REPLY. *British Journal of Psychology. General Section*, 44(2), 169–172. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1953.tb01193.x>

Feldman, H. M., Yeatman, J. D., Lee, E. S., Barde, L. H. F., & Gaman-Bean, S. (2010).

Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 31(4), 346–356. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181dcaa8b>

Frokjaer, V. G., Mortensen, E. L., Nielsen, F. Å., Haugbol, S., Pinborg, L. H., Adams, K. H., ...

Knudsen, G. M. (2008). Frontolimbic Serotonin 2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(6), 569–576.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.009>

Gardini, S., Cloninger, C. R., & Venneri, A. (2009). Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. *Brain Research Bulletin*, 79(5), 265–270. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2009.03.005>

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness, V. S., ... Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological Psychiatry*, 61(8), 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.027>

Gurrera, R. J., Nakamura, M., Kubicki, M., Dickey, C. C., Niznikiewicz, M. A., Voglmaier, M. M., ... Shenton, M. E. (2007). The uncinate fasciculus and extraversion in schizotypal personality disorder: A diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 360–362. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2006.10.003>

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., ... Weinberger, D. R. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science*, 297(5580), 400–403. <https://doi.org/10.1126/science.1071829>

Hengartner, M. P., Tyrer, P., Ajdacic-Gross, V., Angst, J., & Rössler, W. (2018). Articulation and testing of a personality-centred model of psychopathology: evidence from a longitudinal community study over 30 years. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268, 443–454. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0796-8>

- Huisman, T. A. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging : The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 10 Spec(no A (1A)), 163–171. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
- Iani, L., Lauriola, M., Cafaro, V., & Didonna, F. (2017). Dimensions of Mindfulness and Their Relations with Psychological Well-Being and Neuroticism. *Mindfulness*, 8, 664–676. <https://doi.org/10.1007/s12671-016-0645-2>
- Jiang, W., Li, G., Liu, H., Shi, F., Wang, T., Shen, C., ... Shen, D. (2016). Reduced cortical thickness and increased surface area in antisocial personality disorder. *Neuroscience*, 337, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.052>
- Jones, B., & Mishkin, M. (1972). Limbic lesions and the problem of stimulus-Reinforcement associations. *Experimental Neurology*, 36(2), 362–377. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90030-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90030-1)
- Jones, D. K., Symms, M. R., Cercignani, M., & Howard, R. J. (2005). The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage*, 26(2), 546–554. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.02.013>
- Kaasinen, V., Maguire, R. P., Kurki, T., Brück, A., & Rinne, J. O. (2005). Mapping brain structure and personality in late adulthood. *NeuroImage*, 24(2), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.017>
- Kandler, C., Riemann, R., Spinath, F. M., & Angleitner, A. (2010). Sources of variance in personality facets: a multiple-rater twin study of self-peer, peer-peer, and self-self

(dis)agreement. *Journal of Personality*, 78(5), 1565–1594.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2010.00661.x>

Kapogiannis, D., Sutin, A., Davatzikos, C., Costa, P., Resnick, S., & Resnick, S. (2013). The five factors of personality and regional cortical variability in the Baltimore longitudinal study of aging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2829–2840.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22108>

Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 691–702.

<https://doi.org/10.1038/nrn1747>

Kurth, C. F., Luders, E., Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 1, pp. 345–349).

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00304-3>

Lawrenz, M., Brassen, S., & Finsterbusch, J. (2016). Microscopic diffusion anisotropy in the human brain: Age-related changes. *NeuroImage*, 141, 313–325.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.07.031>

Leal, P. C., Goes, T. C., da Silva, L. C. F., & Teixeira-Silva, F. (2017). Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39(3),

147–157. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0044>

Li, T., Yan, X., Li, Y., Wang, J., Li, Q., Li, H., & Li, J. (2017). Neuronal Correlates of Individual Differences in the Big Five Personality Traits: Evidences from Cortical Morphology and Functional Homogeneity. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 414.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00414>

- Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., ... Gong, Q. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 38(1), 49–56. <https://doi.org/10.1503/jpn.110180>
- Liu, W.-Y., Weber, B., Reuter, M., Markett, S., Chu, W.-C., & Montag, C. (2013). The Big Five of Personality and structural imaging revisited: a VBM-DARTEL study. *NeuroReport*, 24(7), 375–380. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328360dad7>
- Luders, E., Thompson, P. M., Narr, K. L., Toga, A. W., Jancke, L., & Gaser, C. (2006). A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage*, 29(4), 1224–1230. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.049>
- Lumley, T., Diehr, P., Emerson, S., & Chen, L. (2002). The Importance of the Normality Assumption in Large Public Health Data Sets. *Annual Review of Public Health*, 23, 151–169. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546>
- Madsen, K. S., Jernigan, T. L., Iversen, P., Frokjaer, V. G., Mortensen, E. L., Knudsen, G. M., & Baaré, W. F. C. (2012). Cortisol awakening response and negative emotionality linked to asymmetry in major limbic fibre bundle architecture. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 201(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2011.07.015>
- Madsen, K. S., Jernigan, T. L., Vestergaard, M., Mortensen, E. L., & Baaré, W. F. C.



(2018). Neuroticism is linked to microstructural left-right asymmetry of fronto-  
limbic fibre tracts in adolescents with opposite effects in boys and girls.

*Neuropsychologia*, 114, 1–10.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2018.04.010>

Markon, K. E., Krueger, R. F., & Watson, D. (2005). Delineating the structure of normal  
and abnormal personality: an integrative hierarchical approach. *Journal of  
Personality and Social Psychology*, 88(1), 139–157. [https://doi.org/10.1037/0022-  
3514.88.1.139](https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.1.139)

Martinowich, K., Hattori, D., Wu, H., Fouse, S., He, F., Hu, Y., ... Sun, Y. E. (2003). DNA  
methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene  
regulation. *Science (New York, N.Y.)*, 302(5646), 890–893.  
<https://doi.org/10.1126/science.1090842>

McAdams, D. P., & Pals, J. L. (2006). A new Big Five: Fundamental principles for an  
integrative science of personality. *American Psychologist*, 61(3), 204–217.  
<https://doi.org/10.1037/0003-066X.61.3.204>

McCrae, R. R., & Costa, P. T. (2008). Empirical and theoretical status of the five-factor  
model of personality traits. In *The SAGE Handbook of Personality Theory and  
Assessment: Volume 1 - Personality Theories and Models* (pp. 273–294). SAGE  
Publications Inc. <https://doi.org/10.4135/9781849200462.n13>

McIntosh, A. M., Bastin, M. E., Luciano, M., Maniega, S. M., del C.Valdés Hernández,  
M., Royle, N. A., ... Deary, I. J. (2013). Neuroticism, depressive symptoms and

- white-matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936. *Psychological Medicine*, 43(6), 1197–1206. <https://doi.org/10.1017/S003329171200150X>
- Millon, T. (1984). On the Renaissance of Personality Assessment and Personality Theory. *Journal of Personality Assessment*, 48(5), 450–466. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4805\\_1](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4805_1)
- Mincic, A. M. (2015). Neuroanatomical correlates of negative emotionality-related traits: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 77, 97–118. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2015.08.007>
- Montag, C., Reuter, M., Jurkiewicz, M., Markett, S., & Panksepp, J. (2013). Imaging the structure of the human anxious brain: a review of findings from neuroscientific personality psychology. *Reviews in the Neurosciences*, 24(2), 167–190. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0085>
- Nichols, T., & Hayasaka, S. (2003). Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: A comparative review. *Statistical Methods in Medical Research*, 12(5), 419–446. <https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra>
- Nortje, G., Stein, D. J., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.034>
- O'Connor, B. P. (2002). A Quantitative Review of the Comprehensiveness of the Five-Factor Model in Relation to Popular Personality Inventories. *Assessment*, 9(2),

188–203. <https://doi.org/10.1177/1073191102092010>

Okbay, A., Baselmans, B. M. L., De Neve, J.-E., Turley, P., Nivard, M. G., Fontana, M. A., ... Cesarini, D. (2016). Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nature Genetics*, 48, 624–633. <https://doi.org/10.1038/ng.3552>

Oldendorf, W., & Oldendorf, W. J. (1988). *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2081-4>

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Zaremba, D., Meinert, S., ... Dannlowski, U. (2017). Prefrontal brain responsiveness to negative stimuli distinguishes familial risk for major depression from acute disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 42(5), 343–352. <https://doi.org/10.1503/JPN.160198>

Ormel, J., Jeronimus, B. F., Kotov, R., Riese, H., Bos, E. H., Hankin, B., ... Oldehinkel, A. J. (2013). Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clinical Psychology Review*, 33(5), 686–697. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.04.003>

Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G., Potash, J. B., Kalaydjian, A. E., & Wand, G. S. (2006). Relationship between Cortisol Responses to Stress and Personality. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1583–1591. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301012>

Privado, J., Román, F. J., Saénz-Urturi, C., Burgaleta, M., & Colom, R. (2017). Gray and white matter correlates of the Big Five personality traits. *Neuroscience*, 349, 174–

184. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.02.039>

Rajkowska, G., Legutko, B., Moulana, M., Syed, M., Romero, D. G., Stockmeier, C. A., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2018). Astrocyte pathology in the ventral prefrontal white matter in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 102, 150–158.

<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2018.04.005>

Rajkowska, G., Mahajan, G., Maciag, D., Sathyanesan, M., Iyo, A. H., Moulana, M., ... Newton, S. S. (2015). Oligodendrocyte morphometry and expression of myelin - Related mRNA in ventral prefrontal white matter in major depressive disorder.

*Journal of Psychiatric Research*, 65, 53–62.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.04.010>

Rajmohan, V., & Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*, 49(2), 132–139. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.33264>

Ranzenberger, L. R., & Snyder, T. (2020). *Diffusion Tensor Imaging. StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Rauch, S. L., Milad, M. R., Orr, S. P., Quinn, B. T., Fischl, B., & Pitman, R. K. (2005).

Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion.

*Neuroreport*, 16(17), 1909–1912.

<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000186599.66243.50>

Raymond, J. G., Steele, J. D., & Seriès, P. (2017). Modeling trait anxiety: From computational processes to personality. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 1.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00001>

- Riccelli, R., Toschi, N., Nigro, S., Terracciano, A., & Passamonti, L. (2017). Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(4), 671–684.  
<https://doi.org/10.1093/scan/nsw175>
- Rodriguez, C., Jagadish, A. K., Meskaldji, D. E., Haller, S., Herrmann, F., Van De Ville, D., & Giannakopoulos, P. (2019). Structural correlates of personality dimensions in healthy aging and MCI. *Frontiers in Psychology*, 9, 2652.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02652>
- Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2011). Balkanizing the primate orbitofrontal cortex: distinct subregions for comparing and contrasting values. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1239(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06267.x>
- Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2017). Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Scientific Reports*, 7, 2200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02062-y>
- Saucier, G., & Goldberg, L. R. (2001). Lexical studies of indigenous personality factors: Premises, products, and prospects. *Journal of Personality*, 69(6), 847–879.  
<https://doi.org/10.1111/1467-6494.696167>
- Schultz, C. C., Warziniak, H., Koch, K., Schachtzabel, C., Güllmar, D., Reichenbach, J. R., ... Wagner, G. (2017). High levels of neuroticism are associated with decreased cortical folding of the dorsolateral prefrontal cortex. *European Archives of*

*Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267, 579–584.

<https://doi.org/10.1007/s00406-017-0795-9>

Shirata, T., Suzuki, A., Matsumoto, Y., Takahashi, N., Noto, K., Goto, K., & Otani, K.

(2018). Relation of high neuroticism with increased methylation of the BDNF gene. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1787–1793.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S169787>

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C.

E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.02.024>

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J.,

Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(Suppl 1), S208–S219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>

Snook, L., Plewes, C., & Beaulieu, C. (2007). Voxel based versus region of interest

analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *NeuroImage*, 34(1), 243–252. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.07.021>

Specht, J., Egloff, B., & Schmukle, S. C. (2011). Stability and change of personality

across the life course: the impact of age and major life events on mean-level and rank-order stability of the Big Five. *Journal of Personality and Social Psychology*, 101(4), 862–882. <https://doi.org/10.1037/a0024950>

- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., & Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10, 105–116. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>
- Takahashi, M., Iwamoto, K., Fukatsu, H., Naganawa, S., Iidaka, T., & Ozaki, N. (2010). White matter microstructure of the cingulum and cerebellar peduncle is related to sustained attention and working memory: A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters*, 477(2), 72–76. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2010.04.031>
- Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Wu, K., ... Fukuda, H. (2013). A longitudinal study of the relationship between personality traits and the annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3347–3353. <https://doi.org/10.1002/hbm.22145>
- Terracciano, A., & McCrae, R. R. (2006). Cross-cultural studies of personality traits and their relevance to psychiatry. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 15(3), 176–184. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00004425>
- Tromp, D. (2016a). DTI Scalars ( FA , MD , AD , RD ) - How do they relate to brain structure? *The Winnower*, 7. <https://doi.org/10.15200/WINN.146119.94778>
- Tromp, D. (2016b). The diffusion tensor, and its relation to FA, MD, AD and RD. *The Winnower*, 7. <https://doi.org/10.15200/winn.146119.94804>
- Ueda, I., Kakeda, S., Watanabe, K., Sugimoto, K., Igata, N., Moriya, J., ... Korogi, Y. (2018). Brain structural connectivity and neuroticism in healthy adults. *Scientific*

*Reports*, 8, 16491. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34846-1>

van der Veen, D. C., van Dijk, S. D. M., Comijs, H. C., van Zelst, W. H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2017). The importance of personality and life-events in anxious depression: from trait to state anxiety. *Aging & Mental Health*, 21(11), 1177–1183. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1202894>

van Velzen, L. S., Kelly, S., Isaev, D., Aleman, A., Aftanas, L. I., Bauer, J., ... Schmaal, L. (2020). White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Molecular Psychiatry*, 25, 1511–1525. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0477-2>

Vinkers, C. H., Joëls, M., Milaneschi, Y., Kahn, R. S., Penninx, B. W. J. H., & Boks, M. P. M. (2014). STRESS EXPOSURE ACROSS THE LIFE SPAN CUMULATIVELY INCREASES DEPRESSION RISK AND IS MODERATED BY NEUROTICISM. *Depression and Anxiety*, 31(9), 737–745. <https://doi.org/10.1002/da.22262>

Vogelbacher, C., Möbius, T. W. D., Sommer, J., Schuster, V., Dannlowski, U., Kircher, T., ... Bopp, M. H. A. (2018). The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): A quality assurance protocol for MR neuroimaging data. *NeuroImage*, 172, 450–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.079>

Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain : A Journal of Neurology*, 136(6), 1692–1707. <https://doi.org/10.1093/brain/awt094>



- Vorona, G. A., & Berman, J. I. (2015). Review of diffusion tensor imaging and its application in children. *Pediatric Radiology*, 45, 375–381.  
<https://doi.org/10.1007/s00247-015-3277-0>
- Weiss, A., Costa, P. T., Karuza, J., Duberstein, P. R., Friedman, B., & McCrae, R. R. (2005). Cross-sectional age differences in personality among medicare patients aged 65 to 100. *Psychology and Aging*, 20(1), 182–185.  
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.182>
- Westlye, L. T., Bjørnebekk, A., Grydeland, H., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2011). Linking an Anxiety-Related Personality Trait to Brain White Matter Microstructure. *Archives of General Psychiatry*, 68(4), 369–377.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.24>
- Wright, A. G. C. (2017). The current state and future of factor analysis in personality disorder research. *Personality Disorders*, 8(1), 14–25.  
<https://doi.org/10.1037/per0000216>
- Wright, C. I., Feczko, E., Dickerson, B., & Williams, D. (2007). Neuroanatomical correlates of personality in the elderly. *NeuroImage*, 35(1), 263–272.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.11.039>
- Wright, C. I., Williams, D., Feczko, E., Barrett, L. F., Dickerson, B. C., Schwartz, C. E., & Wedig, M. M. (2006). Neuroanatomical Correlates of Extraversion and Neuroticism. *Cerebral Cortex*, 16(12), 1809–1819.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj118>

- Xia, W., Zhou, R., Zhao, G., Wang, F., Mao, R., Peng, D., ... Fang, Y. (2018). Abnormal white matter integrity in Chinese young adults with first-episode medication-free anxious depression: A possible neurological biomarker of subtype major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2017–2026. <https://doi.org/10.2147/NDT.S169583>
- Xu, J., & Potenza, M. N. (2012). White matter integrity and five-factor personality measures in healthy adults. *NeuroImage*, 59(1), 800–807. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.07.040>
- Zheng, F., Liu, Y., Yuan, Z., Gao, X., He, Y., Liu, X., ... Qiu, J. (2019). Age-related changes in cortical and subcortical structures of healthy adult brains: A surface-based morphometry study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 49(1), 152–163. <https://doi.org/10.1002/jmri.26037>
- Zobel, A., Barkow, K., Schulze-Rauschenbach, S., von Widdern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., ... Maier, W. (2004). High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(5), 392–399. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00313.x>

## **7 Anhang**

### **7.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden**

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Bartsch, Bauer, Becker, Bösner, Brehm, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Ermisch, Geks, Grgic, Haas, Hegele, Hertl, Hofmann, Holzer, Hoyer, Kalder, Kann, Kinscherf, Kircher, Knake, Koczulla, König, Lill, Lohoff, Moll, Nenadić, Neubauer, Nimsky, Oberwinkler, Pagenstecher, Plant, Printz, Renz, Ruchholtz, Schieffer, Schröder, Schu, Sekundo, Sevinc, Sommer, Thieme, Timmermann, Verburg, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Wiesmann, Wulf, Zwioerek

### **7.2 Danksagung**

Besonders danken möchte ich Merle Oberbeck für die große Unterstützung und Geduld während der Erarbeitung meiner Dissertation. Ein besonderer Dank gilt ebenso meinen Eltern Johanna und Prof. Dr. Günter Wilhelms, die mich bei allen meinen Vorhaben unterstützen und begleiten. Danken möchte ich außerdem meinem Doktorvater Prof. Dr. Igor Nenadić, der mir stets freundlich beratend und unterstützend mit seinem Fachwissen zur Seite stand. Ein weiterer Dank gilt auch im Besonderen allen Mitarbeitern der Forschergruppe 2107 in Marburg, auch sie haben mich bei Fragen jeglicher Art stets geduldig unterstützt. Von der Einarbeitung bis zur internen Präsentation der Arbeit waren die vergangenen Jahre eine Bereicherung und haben mir viel Freude bereitet.